

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

THÈSE

POUR

N° 827

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude, Maurice BUGNARD

Né le 3 Novembre 1928, à Saint-Gaudens (Haute-Garonne)

Présentée et soutenue publiquement le 7 juillet 1959

**Recherches expérimentales
sur les modalités d'action des ocytociques
et sur l'influence de l'anhydride carbonique
dans la contraction utérine**

Président : M. VARANGOT, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BUGNARD

Prénoms : CLAUDE, MAURICE

Date de soutenance : 7 juillet 1959

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

BUGNARD (CLAUDE, MAURICE) — Recherches expérimentales sur les modalités d'action des ocytociques et sur l'influence de l'anhydride carbonique dans la contraction utérine. — Paris, Imp. R. Fou-lon, 1959, in-8°, 107 p., 41 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1959, N°).

BUGNARD (CLAUDE, MAURICE) — Recherches expérimentales sur les modalités d'action des ocytociques et sur l'influence de l'anhydride carbonique dans la contraction utérine. — Paris, Imp. R. Fou-lon, 1959, in-8°, 107 p., 41 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1959, N°).

BUGNARD (CLAUDE, MAURICE) — Recherches expérimentales sur les modalités d'action des ocytociques et sur l'influence de l'anhydride carbonique dans la contraction utérine. — Paris, Imp. R. Fou-lon, 1959, in-8°, 107 p., 41 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1959, N°).

BUGNARD (CLAUDE, MAURICE) — Recherches expérimentales sur les modalités d'action des ocytociques et sur l'influence de l'anhydride carbonique dans la contraction utérine. — Paris, Imp. R. Fou-lon, 1959, in-8°, 107 p., 41 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1959, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude, Maurice BUGNARD

Né le 3 Novembre 1928, à Saint-Gaudens (Haute-Garonne)

Présentée et soutenue publiquement le 7 juillet 1959

**Recherches expérimentales
sur les modalités d'action des ocytociques
et sur l'influence de l'anhydride carbonique
dans la contraction utérine**

Président : M. VARANGOT, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1959

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)



MM.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	N...
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FÉY (B.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.	MM.
Anatomie	Anesthésiologie . VOURC'H (G.)
{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i> BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Anatomie pathologique	Biochimie médicale
{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	{ DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i> SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie . . .	DENOIX (P.)
	MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie .	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie . . .	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie . . .	BILSKI-PASQUIER (G.)
	DAUSSET (J.)
Histologie . . .	COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i>
	MAROIS (M.)
	RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . .	BASTIN (R.)
	DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i>
	HADENGUE (A.)
	FOURNIER (E.)
	GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
	GRANJON (A.)
	HERVET (E.)
	LE LORIER (G.)
Obstétrique . . .	MORIN (P.)
	MUSSET (R.)
	ROBEY (M.)
	THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie . .	BRÉGEAT (P.)
	SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	JUDET (R.)
	RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . .	BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i>
	CHABAUD (A.)
	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	CAUCHOIX (J.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
Pathologie chirurgicale .	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GERMAIN (A.)
	LAURENCE (G.) <i>agr. per.</i>
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	LOYGUE (J.)
	MERCADIER
	PERROTIN (J.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale .	CROSNIER (J.)
	HARTMANN (L.)
	LEPER (J.)
	MAURICE (J.)
	PLAS (F.)
	RICHET (G.)
	AUSSANNAIRE (M.)
	BOUR (H.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
Pathologie médicale	CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i>
	CATINAT (J.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	FREZAL (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	MACREZ (C.)
	NICK (J.)
	PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i>
	ROYER (P.)
	WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture . .	JOSEPH (R.)
	MANDE (R.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	ROSSIER (A.)
Pharmacologie . . .	LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie . . .	PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo-Phtisiologie . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
Stomatologie . .	CERNÉA (P.)
	CHAPUT (Mme A.)
	<i>m. conf. agr.</i>
	GRELLET (M.)
Thérapeutique . .	CHASSAGNE (P.)
	LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)		GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale . . .	LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)		BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique psychiatrique	KUSS (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)	Clinique urologique . . .	
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En gage de toute mon affection.

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VARANGOT

Professeur de Clinique Obstétricale
à la Faculté de Médecine de Paris
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MAYER

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

*Auquel nous attachent depuis seize ans
des liens de respectueuse affection.*

*C'est à lui que nous devons notre forma-
tion obstétricale et gynécologique.*

*Nous sommes heureux de pouvoir lui
exprimer notre admiration et notre profonde
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR VALLERY-RADOT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Académie Française

Grand-Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur de nous
admettre dans le Laboratoire de Recherche
de son Service.*

*En témoignage de très respectueuse
reconnaissance.*

AU DOCTEUR B.-N. HALPERN

Directeur de Recherche au C.N.R.S.
Directeur du Centre de Recherche sur les Maladies Allergiques
de l'Association Claude Bernard
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a formé à la technique expérimentale et a dirigé avec bienveillance, patience et sollicitude, la réalisation de ce travail.

Qu'il veuille bien recevoir l'assurance de nos sentiments respectueux, admiratifs et reconnaissants.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DOMART

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui a guidé nos premiers pas dans la
Médecine et auquel nous restons profondé-
ment attaché.*

AUX DOCTEURS J. BONHOMME ET F. MORIN

*Qui nous ont initié aux bases mêmes de
l'Obstétrique.*

En gage de notre fidèle amitié.

A MADAME LIACOPOULOS
ET A SES COLLABORATEURS
du Laboratoire de Recherche de l'Hôpital Broussais

*Grâce à qui ce travail a pu être réalisé.
Avec tous nos remerciements.*

A MES AMIS

A. SAHY - J. COHEN - C. DRAY

A TOUS NOS AMIS

DE LA MATERNITÉ DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE

INTRODUCTION

L'appréciation objective de la qualité du travail et des contractions utérines constitue un des problèmes les plus difficiles qui se posent aux obstétriciens ; c'est le cas dans les conditions normales lorsque l'accouchement évolue spontanément, sans qu'on ait fait usage d'aucun artifice ; la difficulté augmente dès que le travail est compliqué d'anomalies fonctionnelles spontanées ou artificielles ; plus encore lorsqu'on cherche à apprécier les effets d'actes thérapeutiques ou de médications variées sur les contractions utérines et la marche du travail.

Or, une très grande confusion règne dans la définition nosologique des caractères normaux ou anormaux de la contraction utérine ; tout est encore affaire d'impression clinique plus que de mesure physiologique véritable. La seule étude clinique des phénomènes contractiles de l'utérus fournit à l'observateur des renseignements insuffisants et souvent même trompeurs : ainsi la numération des contractions utérines par unité de temps, la mesure de leur durée ou des intervalles qui les séparent sont des indications trop grossièrement élémentaires pour caractériser un phénomène si complexe, sujet à de multiples variations. De même, l'appréciation « finaliste » et indirecte de la valeur des contractions utérines par les progrès réalisés dans la dilatation du col et la descente de la présentation n'ont pas de réelle valeur physiologique. Aussi ne doit-on pas s'étonner qu'un même état clinique puisse être désigné soit par un terme synonyme d'excès de contractions (état de contracture utérine), soit par une appellation apparemment inverse (état d'inertie secondaire), selon le critère adopté *a priori*. Cette imprécision dans les termes, qui correspond à une connaissance obscure des faits, risque de créer un trouble dans les indications thérapeutiques et rend difficile le contrôle de l'action réelle des médications employées alors que les produits actifs dont disposent actuellement les accoucheurs rendent plus impérieuse et plus urgente la nécessité d'établir une méthode valable pour apprécier la qualité des contractions utérines et leurs variations spontanées ou provoquées.

La nécessité de reconsidérer certains aspects de la physiologie utérine normale ou artificielle est le corollaire du développement récent qu'ont pris les artifices dans les accouchements journaliers : pendant une période prolongée, les techniques d'accouchement désignées par leurs promoteurs des qualificatifs de « dirigés » ou de « médicaux » étaient restées relativement simples, procédant presque exclusivement ou par combinaison avec la Pitocine. Mais la pharmacopée obstétricale courante s'est singulièrement développée dans la dernière décade : l'action utéro-sédative étant recherchée aussi bien dans certains produits synthétiques du type des anti-histaminiques, des ganglioplégiques ou de la chlorpromazine, que dans les alcaloïdes opiacés qui ont eux-mêmes été l'objet d'une analyse plus sélective ; de même, l'action ocytotique n'est plus seulement demandée aux extraits hypophysaires, mais à d'autres produits naturels ou synthétiques. On doit reconnaître que jusqu'ici la base de ces méthodes est essentiellement empirique, exposant les accoucheurs faisant emploi de ces artifices à des surprises, à des désillusions et, trop souvent, à des inquiétudes ; s'il est vrai qu'en pratique, le résultat des accouchements dirigés se solde par une remarquable diminution de la durée du travail et — fait apparemment favorable — par une réduction notable des interventions terminales (césariennes et forceps), il n'en reste pas moins que de tels accouchements perdent leur caractère physiologique normal. Ces novations pratiques, séduisantes par certains de leurs aspects, inquiétantes par quelques-unes de leurs conséquences, ont naturellement conduit en maints pays, les accoucheurs intéressés à la physiologie de la contraction utérine, à reconsidérer les variations que celle-ci peut présenter à la suite de l'emploi des artifices médicamenteux et à apprécier les caractéristiques pharmaco-dynamiques réelles des substances utilisées isolément ou en combinaison.

Au début de notre travail, se place un rappel des méthodes d'appréciation et si possible de mesure des contractions utérines en pratique expérimentale et en clinique humaine. La lecture de ce chapitre fera apparaître un fait d'évidence : l'extrême difficulté de dissocier le phénomène pur de la contraction utérine, de toutes les incidences physiologiques ou pathologiques naturelles ou artificielles qui, de façon permanente, contribuent à en modifier la forme et les effets. Dans ces conditions, il apparaît raisonnable de considérer le phénomène de la contraction utérine sous son aspect fondamental, c'est-à-dire indépendamment des réactions dont il s'accompagne dans un organisme vivant, *a fortiori* lorsque celui-ci est placé sous l'effet de modifications de nature expérimentale ou thérapeutique.

Cette étude, en quelque sorte abstraite, nous semble légitime ou même nécessaire si on rappelle combien l'usage des puissantes médi-

cations placées actuellement à la disposition de l'obstétricien peuvent bouleverser le caractère des contractions utérines et de ce fait entraîner des dangers réels pour les mères et les enfants.

Cette étude fondamentale avait déjà été entreprise sous la même inspiration de MM. M. MAYER et B. HALPERN et dans le même Laboratoire de Médecine Expérimentale de la Clinique Médicale du Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT, pour une étude pharmacodynamique de l'action de diverses substances sur la corne utérine d'espèces animales variées en fonction de leur état œstral ; ce travail qui avait donné lieu à diverses publications, en particulier au Congrès de la Fédération des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique de 1955 à Bruxelles [37], ainsi qu'à la thèse inaugurale du Professeur Ibérico NOGEIRA A COIMBRA [40], a été reconsidéré par nous dans son aspect original.

L'originalité de cette première partie de notre thèse réside dans l'exposé des expérimentations faites avec des fragments d'utérus gravide de la femme : matériel expérimental qui n'avait pas été étudié d'une façon suffisante au moment des publications antérieures, uniquement réservées à l'observation des fragments de muscle utérin chez des animaux d'espèces variées.

On verra plus loin que la première partie de notre exposé a été précisément consacré à la reproduction des expériences originales, ce contrôle en ayant confirmé les résultats initiaux ; mais au surplus, nous nous sommes attachés à étudier un phénomène particulier que M. B. HALPERN [20] considère dans le domaine de la physiopathologie générale en prenant comme matériel d'expérimentation et d'étude, la fibre musculaire lisse intestinale et bronchique ; il s'agit du rôle essentiel joué, dans les réactions de la fibre utérine soumise à l'action de diverses substances ocytotiques, par la concentration du milieu en anhydride carbonique et en oxygène. C'est à cette action de l'anhydride carbonique et aux variations que cette substance apporte dans les réponses à l'incitation d'ocytociques variés que nous avons consacré une large partie de notre travail.

Notre thèse ne constitue en rien un plaidoyer en faveur de l'application à la pratique des accouchements normaux ou anormaux d'une oxygénothérapie systématique. Nous nous gardons en effet de prétendre transposer dans la pratique médicale ce que nous avons observé dans le domaine de l'expérimentation pure et rigoureuse. Toutefois, nous devons remarquer que les faits expérimentaux observés apportent *a posteriori* une base expérimentale aux travaux qui, s'inspirant essentiellement d'observations empiriques, ont abouti à recommander aux accoucheurs l'emploi large et délibéré d'inhalations oxygénées au cours du travail. Nous pensons aux travaux de l'Ecole

Lyonnaise (de PIGEAUD et NOTTER) dont il est superflu de rappeler au passage la solidité et l'importance. Toutefois, nous croyons avoir abordé un aspect du problème qui n'avait pas été considéré par ces auteurs ; c'est ainsi que d'une façon indirecte les résultats expérimentaux que nous avons obtenus, mis en parallèle avec les faits cliniques observés en liaison avec les variations humorales de la teneur en oxygène et en anhydride carbonique, nous autorisent à dégager quelques recommandations cliniques qui s'inscrivent dans la doctrine formulée par les auteurs lyonnais cités plus haut.

* *

Nos recherches inspirées par notre Maître, le Professeur Agrégé M. MAYER, ont été effectuées sous la direction du Docteur B.-N. HALPERN dans le Laboratoire de Médecine Expérimentale de la Clinique Médicale du Professeur PASTEUR VALLERY-RADOT.

A l'un et à l'autre, nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance pour la formation et l'aide qu'ils nous ont données. En travaillant auprès d'eux, nous avons réalisé l'importance de l'association des données de la clinique avec celles de la recherche expérimentale. La modeste contribution que nous nous sommes efforcés d'apporter à la solution de problèmes liés aux modalités de la contraction utérine, ne constitue à nos yeux qu'un point de départ pour des recherches ultérieures.

DIVISION DU TRAVAIL

Nous envisagerons successivement :

Chapitre I : TRAVAUX ANTÉRIEURS.

Chapitre II : TRAVAUX PERSONNELS.

- I — Etude expérimentale de l'action stimulatrice de diverses substances sur le muscle utérin de diverses espèces animales et sur l'utérus de femme.
- II — Etude des effets de la concentration en anhydride carbonique sur la réactivité du muscle utérin à l'égard des substances utéro-stimulatrices.

Chapitre III : HYPOTHÈSES SUR LE MÉCANISME D'ACTION DE L'ANHYDRIDE CARBONIQUE SUR LA CONTRACTILITÉ DE LA MUSCULATURE LISSE.

Chapitre IV : CONSIDÉRATIONS CLINIQUES ET PRATIQUES A LA LUMIÈRE DES FAITS EXPÉRIMENTAUX.

Chapitre V : CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

CHAPITRE I

TRAVAUX ANTERIEURS

I — Rappel des méthodes d'appréciation et d'enregistrement des contractions utérines en pratique expérimentale et clinique

Pendant longtemps, les accoucheurs des Ecoles françaises, germaniques et anglo-saxonnes ont abordé le problème de la physiologie de la contraction utérine et de la mesure de ses effets dans un esprit de grande simplicité, ils en considérèrent essentiellement les résultats dynamiques et cinématiques.

Ce sont les physiologistes qui ont apporté à cette étude leurs bases doctrinales en faisant porter leurs investigations moins sur les effets obtenus que sur le phénomène de la contraction en soi, c'est pourquoi il nous paraît légitime de rappeler au début de ce travail la succession des recherches des obstétriciens pour en montrer les difficultés et pour faire saisir combien sont complexes les facteurs susceptibles de troubler les résultats des différentes méthodes expérimentales successivement proposées.

Ainsi comprendra-t-on pourquoi nous considérons comme base doctrinale les observations des physiologistes étudiant le muscle utérin sur l'animal vivant ou le muscle isolé.

A. — LES TENTATIVES D'ENREGISTREMENT ET DE MESURE DES CONTRACTIONS UTERINES EN CLINIQUE HUMAINE

L'inscription des contractions utérines a été réalisée soit par tokodynamométrie externe (T.D.E.), soit par tokodynamométrie interne (T.D.I.).

La tokodynamométrie externe enregistre indirectement les changements dans la tension, la consistance et le profil de la paroi utérine antérieure explorée par des récepteurs plus ou moins sensibles appli-

qués sur la paroi abdominale. La tokodynamométrie interne, apparemment plus satisfaisante, enregistre directement les changements de la pression intra-utérine captés par des sondes et des aiguilles de modèles variés placées à travers l'utérus.

LA TOKODYNAMOMETRIE INTERNE

Dès 1872, SCHATZ [50] avait conçu l'idée de mesurer la pression développée à l'intérieur de l'utérus en introduisant dans la cavité utérine, à l'extérieur des membranes, un ballon de caoutchouc rempli d'eau ; il pouvait ainsi vérifier les mesures faites par JOULIN (1867) [23] et par DUNCAN (1868) [11] sur la force développée au cours de la progression du fœtus dans les voies génitales (respectivement 110 et 80 livres). Des auteurs, désireux d'augmenter la précision de ces mesures et curieux d'enregistrer en outre les variations de pression intra-abdominale, combinèrent les ballons intra-utérins avec des sondes intra-rectales (POULLET [44]) ou intra-vésicales ; cette dernière technique a été récemment reprise par ALVAREZ et CALDERO [1] comme moyen de contrôle de leurs enregistrements intra-utérins directs.

POLAILLON [43], qu'il est légitime de considérer comme un véritable précurseur dans ce domaine, utilisait un appareillage basé sur le principe des ballons intra-utérins.

Il fit paraître en 1880 ses premiers travaux sur la « physiologie de l'utérus gravide » qui demeurent aujourd'hui encore la base des études de tokodynamométrie les plus récentes.

A la critique justifiée que les ballons intra-utérins renseignaient seulement sur les pressions du segment inférieur de l'utérus, les expérimentateurs essayèrent de répondre en utilisant les ballons poussés jusqu'au fond de la cavité par des sondes rigides (WESTERMACK [55]). Toutes ces techniques comportaient malheureusement des causes d'erreur, soit d'ordre physiologique parce que la pression intra-utérine normale se trouvait artificiellement modifiée par l'introduction des ballons, soit d'ordre physique en raison de l'inertie considérable des systèmes mécaniques de transmission à mercure ou à eau qui étaient utilisés pour les enregistrements de pression.

Au cours de ces dernières années, les progrès réalisés dans la technique médicale par les explorations intra-vasculaires, intra-parenchymateuses et intra-cavitaires, ont conduit certains accoucheurs à employer des trocars pour les enregistrements graphiques de la pression intra-utérine : après les premières expériences faites en 1936 par A. MAYER [36], puis par WOLF [56] en 1940, CARTOUX a réalisé à Saïgon, 125 enregistrements qui n'ont pas été publiés mais dont les

résultats ont été communiqués en 1949 à Monsieur le Professeur PORTES et au Professeur Agrégé M. MAYER. Depuis, ALVAREZ et CALDERO [1] ont utilisé ces procédés d'exploration intra-utérine et leurs travaux constituent une importante contribution à la connaissance de la pression intra-utérine. Leur longue expérience semble démontrer que ce moyen d'exploration ne crée pas de risques de traumatisme pour les tissus maternel, placentaire ou fœtal, ni de risques d'infection ; cependant, il est toujours permis de craindre qu'une circonstance malheureuse imprévisible ne vienne, au cours de l'exploration intra-utérine à l'aide d'aiguilles, créer un danger pour la parturiente ou le fœtus : aussi nous rangeons-nous à l'avis de ceux qui font quelques réserves quant à l'emploi systématique de cette technique. Par ailleurs, dans la tokodynamométrie interne par aiguille intra-utérine, il est encore possible que la présence d'un trocart dans l'épaisseur du myomètre au contact du corps fœtal entraîne une perturbation des contractions utérines pendant toute la durée de l'expérience.

Reste enfin la méthode qui consiste à apprécier la pression intra-utérine par mesure de la pression sanguine dans les veines ombilicales, prise après l'expulsion du fœtus (CHASSAR MOIR). Ce procédé inoffensif ne renseigne malheureusement que sur un phénomène secondaire, vraisemblablement fort différent de celui qui existe au cours du travail, même lorsque les enregistrements sont faits, au cours des grossesses doubles, dans la veine ombilicale du cordon du premier jumeau, avant l'expulsion du second.

En définitive, les insuffisances, les inexactitudes et peut-être aussi les dangers attachés à la tokodynamométrie interne expliquent pourquoi la faveur des physiologistes et des accoucheurs se tourne plus volontiers actuellement vers la tokodynamométrie externe.

LA TOKODYNAMOMETRIE EXTERNE

Longtemps limitée à des procédés d'enregistrement mécaniques, la tokodynamométrie externe emprunte sa précision aux procédés de transmission électronique réalisés dans l'appareil de REYNOLDS [45].

a) LA TOKODYNAMOMÉTRIE EXTERNE A TRANSMISSION MÉCANIQUE

Le premier appareil, enregistrant par transmission mécanique les manifestations pariétales de la contraction utérine, a été réalisé en 1896 par SCHOEFFER [51] : il consistait en un large réservoir métallique dont l'ouverture, obturée par une membrane de caoutchouc, était appliquée grâce à une sangle élastique sur la paroi abdominale anté-

rieure ; les variations de pression à l'intérieur de la chambre (résultant des contractions utérines) étaient transmises à un manomètre ; mais les grandes dimensions de la surface de contact avec la paroi abdominale entraînaient l'enregistrement de mouvements parasites étrangers à la contraction utérine (tels ceux de la paroi abdominale ou du thorax) beaucoup plus que les variations de forme et de tension du muscle utérin.

FABRE [13] imagina en 1913 un nouvel « hystérographe » fait d'un ressort étalonné prenant appui, d'une part sur une lame métallique placée au contact de la paroi abdominale, de l'autre sur la paroi abdominale elle-même par un bouton en ébonite : les déplacements de ce dernier étaient transmis à un cylindre enregistreur. Cet appareil de construction mécanique rudimentaire, suffit à FABRE et à ses collaborateurs pour réaliser les premiers enregistrements traduisant de façon valable les caractères physiologiques des contractions utérines. Ces auteurs ont eu ainsi le grand mérite d'avoir été les initiateurs d'une méthode féconde, grâce à laquelle il était possible d'établir une corrélation entre l'observation clinique et l'étude physiologique des contractions utérines. Par ailleurs ils ont été aussi des premiers à étudier l'effet pharmaco-dynamique de divers produits à propriétés ocytotiques, grâce à l'inscription graphique des contractions provoquées par l'usage de ces médications. Les modifications que CRODEL [9], FREY [16], LORAND [30] et MAHON [35] ont apportées plus tard à l'hystérographe de FABRE, en conservant le principe de la méthode, en ont accru la précision. Les travaux d'« hystérogaphie » de FREY diffusés par KREIS [28] en France, ont eu en particulier l'intérêt de souligner le caractère cinétique de la contraction lié à la disposition anatomique des faisceaux musculaires de l'utérus.

Malheureusement, tous les appareils à transmission mécanique fournissaient des graphiques imparfaits, en raison des difficultés de fixation abdominale des tambours enregistreurs et surtout de l'inertie excessive du système des leviers mécaniques.

Une simplification, apportée par H. VIGNES et ses collaborateurs LANDRIEU et LEROUGE [54], a permis d'obtenir des résultats d'une valeur comparable avec un instrument constitué simplement par un manomètre basé sur le principe des appareils de mesure de pression à l'intérieur des pneumatiques d'automobiles ; l'appareil est appliqué par la main de l'observateur sur la paroi abdominale et l'équilibre des deux forces respectivement constituées par la force d'appui et la résistance de la paroi abdominale est indiqué, de façon certes assez grossière, mais simple, par un index extérieur. Nous insistons sur le principe de cet appareil parce que REYNOLDS s'en est directement inspiré quand il a imaginé le récepteur de son tokodynamomètre : le

récepteur de l'appareil de REYNOLDS est incomparablement plus sensible et plus précis mais il est, dans son principe, analogue à l'utéro-tensiomètre de VIGNES.

Terminons en disant que, si insuffisants qu'aient été les procédés mécaniques de tokodynamométrie externe, ils ont pourtant permis de faire avancer nos connaissances : rappelons seulement que c'est avec des appareils de ce type que MURPHY [39] réussit à faire sa remarquable étude de la physiologie de la contraction utérine.

b) LA TOKODYNAMOMÉTRIE EXTERNE A TRANSMISSION ÉLECTRIQUE

C'est encore à l'Ecole lyonnaise et à POLAILLON qu'il faut reconnaître le mérite d'avoir suggéré pour la première fois, dès la fin du XIX^e siècle, de faire appel aux procédés électriques pour la transmission des graphiques d'« hystérogaphie ».

Dans ce but, BODE [5] s'est servi pour la première fois, en 1931, d'un appareil d'électro-cardiographie.

STEER et HERSCH [52] ont imaginé un « électro-hystérographe » pour étudier les courants d'action du muscle utérin.

DILL et MAIDEN [10] ont pratiqué les mêmes études avec un électro-encéphalographe.

A la suite de ces précurseurs, REYNOLDS a mis au point en 1947, avec ses collaborateurs HEARD et BRUNS [45], l'appareil de tokodynamométrie externe qui présente les caractéristiques essentielles suivantes :

- Perception des changements de tension de la surface abdominale liés aux contractions du muscle utérin par un système de « strain-gage ».
- Enregistrement de la contraction, fait simultanément en différents points de la surface de l'utérus, ce qui permet d'étudier son caractère cinétique.
- Transmission graphique réalisée par des relais électriques qui éliminent toutes les causes d'erreurs dues à l'interposition d'un système mécanique imparfait.

B. — L'ETUDE DE LA CONTRACTION UTERINE CHEZ L'ANIMAL VIVANT OU SUR LE MUSCLE ISOLE

L'étude expérimentale de l'activité utérine n'a guère été abordée qu'au cours des quarante dernières années. Les expériences portant sur la contraction de l'utérus, sur la manière dont elle est influencée

par les diverses excitations, les toxiques et les médicaments, ont été cependant fort nombreuses ; aussi ne ferons-nous qu'évoquer les premières recherches pour insister sur les expériences récentes qui, se rapprochant davantage des conditions physiologiques du fonctionnement de l'utérus, ont permis d'éliminer certaines causes d'erreur.

La première méthode satisfaisante d'expérimentation est due à KURDINOWSKY [29] qui arrive à extérioriser l'utérus d'un animal anesthésié et à étudier les contractions spontanées ou provoquées sous l'action d'excitations artificielles. Travaillant sur une lapine, il irrigue les vaisseaux de l'utérus avec du liquide de Locke, puis extirpe l'utérus qu'il place dans une enceinte humide où il continue la perfusion ; on peut reprocher à cette méthode, déjà compliquée, que l'organe se trouve dans des conditions très anormales, le refroidissement et la dessiccation étant à l'origine d'excitations faussant les résultats.

KEHRER [26] a l'idée d'étendre la méthode de MAGNUS [34] conçue pour l'intestin grêle isolé, à l'étude de l'utérus en survie : il introduit l'organe dans un récipient contenant du liquide de Ringer maintenu à une température de 37-38° C et traversé par un courant d'oxygène. Cette méthode a permis d'étudier la physiologie de la musculature lisse de l'utérus et s'est révélée excellente pour l'essai pharmacologique des agents sédatifs obstétricaux dont l'action peut être vérifiée d'une manière satisfaisante.

GUGGISBERG [18] et BIGLER [4] indiquent un autre procédé fondé sur des principes dynamiques et susceptibles de fournir des renseignements sur l'activité fonctionnelle de l'utérus, en particulier sur les différences observées quantitativement dans l'action des toniques obstétricaux.

TRENDELENBURG [53] utilise des animaux entiers pour l'étude de l'activité utérine. Dans ses recherches, la cavité abdominale de l'animal en expérience sert de réservoir liquide pour l'utérus laissé « in situ » et réuni à un stylet enregistreur.

LUDWIG [33] essaie ensuite d'observer directement la mobilité de l'utérus au moyen d'une fenêtre en celluloid insérée entre la peau et la musculature abdominale de lapines et de chattes, que l'on peut conserver vivantes et saines pendant plusieurs semaines. Il réussit ainsi à obtenir un aperçu de la motilité de l'utérus gravide et non gravide, des phénomènes de l'accouchement ainsi que de l'action des médicaments stimulants et inhibiteurs.

II. — Les résultats des stimulations artificielles de la musculature lisse de l'utérus

Les recherches expérimentales qu'il convient de rappeler ne constituent qu'une faible partie des travaux réalisés de toutes parts : la diversité du principe des expériences réalisées, l'absence d'unité sur le choix des animaux en expérimentation, les différences de réaction aux mêmes stimuli, d'animaux d'espèces variées, enfin les variations observées pour un même animal à des stimuli identiques selon les conditions physiologiques dans lesquelles se trouvait au départ l'animal en expérience, expliquent la contradiction des travaux et des résultats publiés.

Nous nous contentons de rapporter ci-dessous, les faits établis avec le maximum de sécurité et qui peuvent être rangés dans deux rubriques :

- 1° Contractions spontanées du muscle utérin.
- 2° L'excitation artificielle de la musculature lisse.

1) LES CONTRACTIONS SPONTANÉES

Mouvements particuliers caractéristiques de l'utérus en survie observés chez divers animaux, généralement à l'œil nu :

- Chez les animaux jeunes, contractions extrêmement faibles.
- Au cours de la maturité sexuelle et pendant la gravidité, mouvements plus intenses, de natures diverses. Il s'agit :
 - tantôt de mouvements hélicoïdaux, spiralés, entraînant des torsions et des rotations ;
 - le plus souvent de contractions péristaltiques, progressant de haut en bas. KEHRER et LUDWIG décèlent également des mouvements antagonistes de forme antipéristaltique ;
 - parfois de mouvements ondulants tenant à la non-concordance de l'activité des deux cornes utérines.

Les divers auteurs ne sont pas d'accord sur la genèse de ces mouvements :

- Pour certains, il s'agit de phénomènes provoqués artificiellement par une excitation telle qu'un refroidissement, une lésion d'origine mécanique, un rayonnement.
- Pour d'autres, ils sont déclenchés par l'action des centres nerveux automatiques localisés dans l'utérus même ou dans son voisinage immédiat.

La musculature lisse de l'utérus et du vagin présente un état de tonus permanent ne correspondant à aucun travail interne. Dans l'état de survie, ce tonus est sujet à de fréquentes variations accompagnées de contractions régulières ou non, se produisant à divers intervalles.

L'utérus gravide en survie présente également des contractions. D'après KEHRER, elles sont très énergiques, surtout vers la fin de la période de gestation. Elles sont suivies de longues périodes de relâchement.

2) EXCITATION ARTIFICIELLE DE LA MUSCULATURE LISSE DE L'UTERUS

a) EXCITATIONS MÉCANIQUES

Le muscle lisse utérin est très sensible à ces excitations. GUGGISBERG et BIGLER montrent qu'une distension exagérée de la cavité utérine avec de la solution de Tyrode accroît le nombre des contractions. L'intensité des contractions augmente avec celle de l'excitation.

b) EXCITATIONS THERMIQUES

CALLIBURGES [6] puis BASCH et HOFMANN [2] montrent que l'utérus gravide ou non réagit à la chaleur humide ou sèche par de fortes contractions. FRANZ [15], plongeant des fragments d'utérus de lapine dans des bains de sérum physiologique portés à des températures différentes, montre que le froid et la chaleur ont pour effet d'intensifier l'excitabilité de la musculature lisse.

c) EXCITATIONS ÉLECTRIQUES

L'effet des « stimuli » électriques a surtout été étudié par RUBSAMEN, SANZIGER et BURAKOFF [47, 48]. En général, la réponse à une excitation galvanique est d'autant plus forte que le courant utilisé est plus intense. Il existe une période de latence comme pour les muscles striés. Lorsqu'un utérus présente une contraction spontanée, il reste indifférent aux excitations galvaniques au moment où il atteint son raccourcissement maximum (période réfractaire semblable à celle observée pour le muscle cardiaque). Avant l'accouchement, l'excitabilité est accrue. Elle commence à diminuer avec les premières douleurs.

Pour certains auteurs, l'utérus est réfractaire au courant faradique. Pour d'autres au contraire, tels que RÖHRIG [46], J.J. FALK [14], l'excitabilité est plus grande qu'avec le courant galvanique.

L'excitation électrique des centres nerveux de la moelle et du cerveau déclenche des contractions utérines. Les excitations portées au niveau de la moelle lombaire seraient les plus efficaces (JAKUB [22]).

d) STIMULATIONS PAR MÉDIATEURS CHIMIQUES ENDOGÈNES

De très nombreuses expériences ont été faites. Nous reviendrons sur ces études dans un chapitre ultérieur. Parmi les recherches expérimentales récentes, on peut citer celles qui ont trait à l'action de l'Adrénaline, de l'Histamine et des extraits post-hypophysaires :

α) Adrénaline et Noradrénaline :

L'effet contracturant de l'adrénaline sur l'utérus humain est connu depuis longtemps, mais l'action générale de cette hormone a toujours rendu son emploi en obstétrique dangereux. Ce n'est que depuis quelques années que certains auteurs cherchent à préciser les propriétés pharmacodynamiques de l'adrénaline sur le muscle utérin.

D'après HAZARD [21], l'adrénaline a un effet contracturant sur l'utérus de femme, de lapine et de chatte gravide et un effet inhibiteur sur l'utérus de chatte vierge. La cocaïne, la thyroxine, la spartéine et la post-hypophyse sont douées d'effets synergiques.

L'action de l'adrénaline est inversée par la yohimbine et les alcaloïdes de l'ergot de seigle. HASKINS différencie deux effets selon qu'il s'agit d'un utérus gravide ou non. L'adrénaline aurait un effet inhibiteur sur l'utérus non gravide et un effet stimulant sur l'utérus gravide de chatte. D'après WOODBURY [57], l'effet ocytotique de l'adrénaline n'est obtenu qu'à des concentrations élevées ; à faibles doses, au contraire, cette substance atténuerait la contractilité utérine.

D'une série d'expériences portant sur le muscle utérin humain isolé non gravide ou gravide, en début et en fin de grossesse, GUNN et RUSSEL [19] concluent que l'adrénaline possède, dans tous les cas, une propriété stimulante sur la fibre utérine. Utilisant des lambeaux d'utérus prélevés en des régions différentes de l'organe, ils constatent que le segment inférieur du muscle utérin est plus sensible que le segment supérieur.

D'après les expériences de GUNN et RUSSEL, la quinine annule les effets utéro-sédatifs de l'adrénaline sur l'utérus de lapine.

En 1950, KAISER [24] montre que l'adrénaline et la noradrénaline sécrétées toutes les deux par la médullo-surrénale, exercent une action très différente sur les contractions de l'utérus gravide de femme.

Utilisant en perfusion par voie intra-veineuse deux solutions de sérum glucosé contenant chacune respectivement 1/2 mg d'adrénaline et de noradrénaline, il constate que l'adrénaline détermine une raréfaction des contractions et une diminution du tonus, puis au bout de quinze minutes une reprise partielle des contractions utérines. Après l'arrêt de la perfusion, il observe une reprise des contractions à leur rythme antérieur. La noradrénaline entraîne, au contraire, une aug-

mentation des contractions et du tonus utérin. KAISER explique les anomalies des contractions utérines au cours du travail par un « stress » émotionnel produisant une décharge d'adrénaline : celle-ci est, en effet, le produit principal de la sécrétion de la médullo-surrénale chez la femme.

β) Histamine :

L'histamine dérivée de l'histidine par décarboxylation, est présente dans presque tous les extraits de tissus animaux. Son taux sanguin est de l'ordre de 50 à 100 μg par litre chez l'homme, mais certains tissus en contiennent jusqu'à 80 à 100 μg par gramme. Son rôle physiologique est encore mal connu. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que l'histamine conditionnerait la sécrétion gastrique et interviendrait également dans la régulation du tonus vaso-moteur périphérique.

Les travaux plus récents de KAPPELER-ADLER [25] et des auteurs scandinaves mettent en évidence des variations très importantes du taux de l'histaminase, ferment oxydatif de l'histamine, au cours de la grossesse dans les divers tissus et surtout le placenta. Ces données récentes suggèrent que l'histamine joue peut-être un rôle encore insoupçonné dans le déclenchement et la marche du travail.

L'histamine est douée de propriétés utéro-stimulatrices très intenses chez certaines espèces animales et notamment chez le cobaye. Par contre, ses effets sont bien moins marqués chez d'autres espèces animales : lapin, chien, rat. L'utilisation clinique de cette amine est difficile en raison de ses effets généraux et, notamment, son action vasodilatatrice et hypotensive.

Selon REYNOLDS [45], la teneur en histamine, présente à faible dose dans l'utérus non gravide, augmente au cours de la gestation du fait de l'exagération du métabolisme protidique. La concentration finale abaisserait le seuil de la contractilité de la fibre utérine. Cette hypothèse expliquerait les propriétés ocytotiques de l'histamine.

*γ) Extrait post-hypophysaire (pitocine *) :*

L'action des extraits post-hypophysaires sur la fibre musculaire lisse utérine a été observée pour la première fois par DALE. Elle s'exerce « in vivo » et « in vitro » et provoque l'accroissement du tonus et l'amplification des contractions spontanées. Quel que soit son

(*) Nous utiliserons dans cet ouvrage le nom générique de « pitocine » pour désigner l'hormone post-hypophysaire douée de propriétés ocytotiques.

état physiologique, mais surtout à la fin de la grossesse, le tonus et les contractions de l'utérus, chez toutes les espèces animales, sont fortement accrus par l'action de la pitocine. A doses élevées, on peut obtenir une contracture allant jusqu'à une tétanisation de l'organe.

Les alcaloïdes de l'ergot de seigle et l'œstrone ont une action synergique, alors que la progestérone est douée d'une action antagoniste. Notons qu'après un traitement par la pitocine, l'adrénaline exalte les contractions de l'utérus isolé du cobaye vierge et de la chatte vierge, qu'elle relâche à l'état normal.

Les modalités de la réponse du muscle utérin varient suivant les espèces. Le facteur essentiel pour une espèce donnée est l'état fonctionnel du muscle utérin, résultant de l'influence sensibilisatrice des œstrogènes et de l'action inhibitrice de la progestérone (SIMONNET et BROUHA). Ces deux actions expliquent le rôle joué par le cycle ovarien et particulièrement la sensibilité observée au moment de la phase folliculinique qui contraste avec l'inertie observée au moment de la phase lutéinique. Ces faits sont expérimentalement confirmés par REYNOLDS [45], qui signale la faible réactivité de l'utérus dans la première phase de la grossesse et le post-partum, et la sensibilité croissante du muscle à l'approche de l'accouchement.

La pitocine stimule la musculature vaginale ; elle paraît être sans action sur celle des trompes (SAINTON, SIMONNET et BROUHA [49]).

* *

W. BICKERS, WOODS et RICHMOND [3] ont montré les dangers d'erreurs possibles si l'on cherche à étendre à l'Homme les résultats expérimentaux obtenus chez le cobaye et la lapine.

— Les formes de la motilité utérine au cours du cycle menstruel humain sont bien établies ; elles sont liées à la production d'œstrogène-progestérone par le corps jaune post-ovulaire. L'ovulation, chez la lapine, est liée au coït ou à une excitation artificielle et il ne semble pas qu'il existe de forme cyclique intrinsèque de la motilité utérine. Par contre, le cobaye, avec un cycle menstruel de dix-huit jours environ, a une forme cyclique intrinsèque de motilité utérine.

— Chez la femme castrée, la motilité utérine cyclique peut être créée par une administration cyclique d'œstrogène et de progestérone. Rien de tel n'est possible chez le cobaye et la lapine (anesthésie à l'uréthane). L'œstrogène accroît l'irritabilité de l'utérus de lapine mais est sans action sur celui de cobaye et de rate dont il provoque plutôt un état d'inhibition. La progestérone abolit toute motilité utérine chez la lapine et le cobaye, alors qu'elle accroît l'irritabilité de l'utérus humain.

— Chez la femme non enceinte, la pitocine n'est ocytocique à aucune période du cycle menstruel. Par contre, la pitressine ou « vasopressine » est fortement ocytocique à la période post-ovulaire. L'utérus de la lapine (sous uréthane) réagit à la fois à la pitressine et à la pitocine ; celui du cobaye, insensible à la pitressine, est très excitable par la pitocine.

La divergence de ces résultats amène à conclure que l'on ne peut passer sans une grande prudence des faits expérimentaux constatés chez la lapine et le cobaye à des conclusions pour l'homme.

CHAPITRE II

TRAVAUX PERSONNELS

Nos recherches expérimentales personnelles comportent deux parties successives :

- I — Etude expérimentale de l'action stimulatrice de diverses substances sur le muscle utérin de diverses espèces animales et sur l'utérus de femme.
- II — Etude des effets de la concentration en anhydride carbonique sur la réactivité du muscle utérin à l'égard des substances utéro-stimulatrices.

I. — Etude expérimentale de l'action stimulatrice de diverses substances sur le muscle utérin de diverses espèces animales et sur l'utérus de femme

Nous avons entrepris une série de recherches sur l'action de diverses substances d'origine naturelle ou synthétique sur le muscle utérin de plusieurs espèces animales ainsi que sur celui de la femme.

Parmi les substances étudiées, certaines ont des propriétés stimulantes alors que d'autres sont douées d'effets inhibiteurs. Dans nos essais, nous nous sommes efforcés de tenir compte, dans l'appréciation des effets de ces substances, de l'état physiologique de l'animal et plus particulièrement de son cycle génital.

A. — TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES

Notre étude porte principalement sur trois espèces animales différentes ; nous avons effectué en outre des recherches, bien que plus restreintes, sur l'utérus humain.

Pour les organes d'origine animale, les problèmes techniques n'ont posé aucune difficulté : le prélèvement a été effectué au laboratoire et l'étude des contractions a été entreprise immédiatement après.

Les animaux sont sacrifiés par décapitation. Par une dissection rapide mais soigneuse, nous isolons les deux cornes utérines, deux ligatures étant placées, l'un du côté de l'ovaire, l'autre du côté du corps utérin. Ces cornes sont immédiatement placées dans un récipient contenant une solution ainsi préparée :

1) Dans une éprouvette : solution mère n° 1 :

— ClNa	160 g
— ClK	4 g
— Cl ₂ Ca crist.	4 g
— Cl ₂ Mg crist.	2 g
— PO ₄ NaH ₂	1 g
— Eau bidistillée	q.s.p. 1.000

2) Dans une deuxième éprouvette, nous préparons la solution suivante :

— Bicarbonate de soude	1 g
— Glucose anhydre	1 g
— Eau bidistillée	q.s.p. 1.000 cm ³

Après dissolution, nous y ajoutons 50 cm³ de la solution mère n° 1. La solution finale de Tyrode est placée dans un thermostat réglé à 37°. Le pH de cette solution est de 7,4.

— Pour les recherches sur la fibre humaine, les fragments de muscle utérin sont prélevés au cours d'interventions césariennes. Le choix des patientes est soumis à certaines règles : les prélèvements sont faits chez des femmes pour qui l'indication de césarienne est posée avant tout début de travail et qui subissent pour la première fois une opération césarienne afin d'éliminer le risque d'utiliser des fragments de muscle cicatriciel. Aucune de ces malades n'a reçu antérieurement de médication susceptible de modifier, dans un sens ou dans un autre, l'excitabilité du muscle utérin. Par ailleurs, chez ces patientes, qui n'ont reçu aucune médication pré-opératoire, l'anesthésie est pratiquée uniquement par inhalation de gaz volatil, protoxyde et cyclopropane. Il n'est jamais fait usage chez elles de curarisants.

Les fragments sont prélevés sur une longueur de 2 à 3 cm, à partir d'une incision verticale basse de l'utérus.

Nous prélevons par ailleurs quelques trompes au cours de salpingectomies et des fragments d'utérus non gravides au cours d'hystérectomies.

Les fragments prélevés sont immédiatement placés dans la solution de Tyrode maintenue à la température de 4° en bouteille thermos, et transportés sans délai au laboratoire. Les fragments y sont alors traités dans des conditions identiques à celles indiquées pour l'expérimentation animale.

L'ensemble de l'appareillage qui permet d'enregistrer les contractions de l'organe en survie, maintenu dans une solution de Tyrode à une température constante de 37° et oxygénée, est représenté sur la *figure n° 1*. Il est composé de :

1° Un thermostat auto-réglable contenant 25 litres d'eau. Les variations de température du bain thermostatique ne dépassant pas $\pm 0,5^{\circ}$ C.

2° Un ensemble de verrerie composé d'un réservoir de 3 litres connecté avec un flacon plongé dans le bain-marie qui alimente une éprouvette de 10 cm³ dans laquelle est maintenu l'organe en survie. Le liquide de l'éprouvette est traversé par un courant de bulles d'oxygène, le tout étant plongé dans le bain thermostatique. L'organe en survie est fixé, en bas, à un crochet d'un support en verre creux par où arrive l'oxygène et, en haut, il est attelé à l'aide d'un fil de soie au bras d'un levier inscripteur qui enregistre sur une feuille de papier enfumé les variations de longueur de l'organe. Le remplissage de l'éprouvette se fait par le simple maniement d'un robinet et sa vidange par l'ouverture d'une pince placée sur le caoutchouc qui relie l'extrémité du tube à une pompe à vide.

L'enregistrement des mouvements de l'organe est effectué à l'aide d'un levier dont les rapports du bras peuvent varier de 1/10^e à 1/4.

Nous avons étudié l'action d'un certain nombre de substances : la pitocine, le sulfate de spartéine, le tartrate de méthylergobasine, l'histamine, l'adrénaline, le chlorure de potassium. Ces substances sont introduites dans le milieu sous un volume qui ne dépasse pas, en général, 1/10^e de cm³.

B. — RÉSULTATS

Nos recherches sont réalisées sur l'utérus de lapine, de cobaye et de rate. D'autre part, des essais plus limités sont effectués sur l'utérus de femme.

— Pour les organes d'origine animale, nous rapportons ici les résultats d'une expérimentation relativement étendue, portant sur plusieurs centaines de préparations. Nous nous efforçons d'établir le type

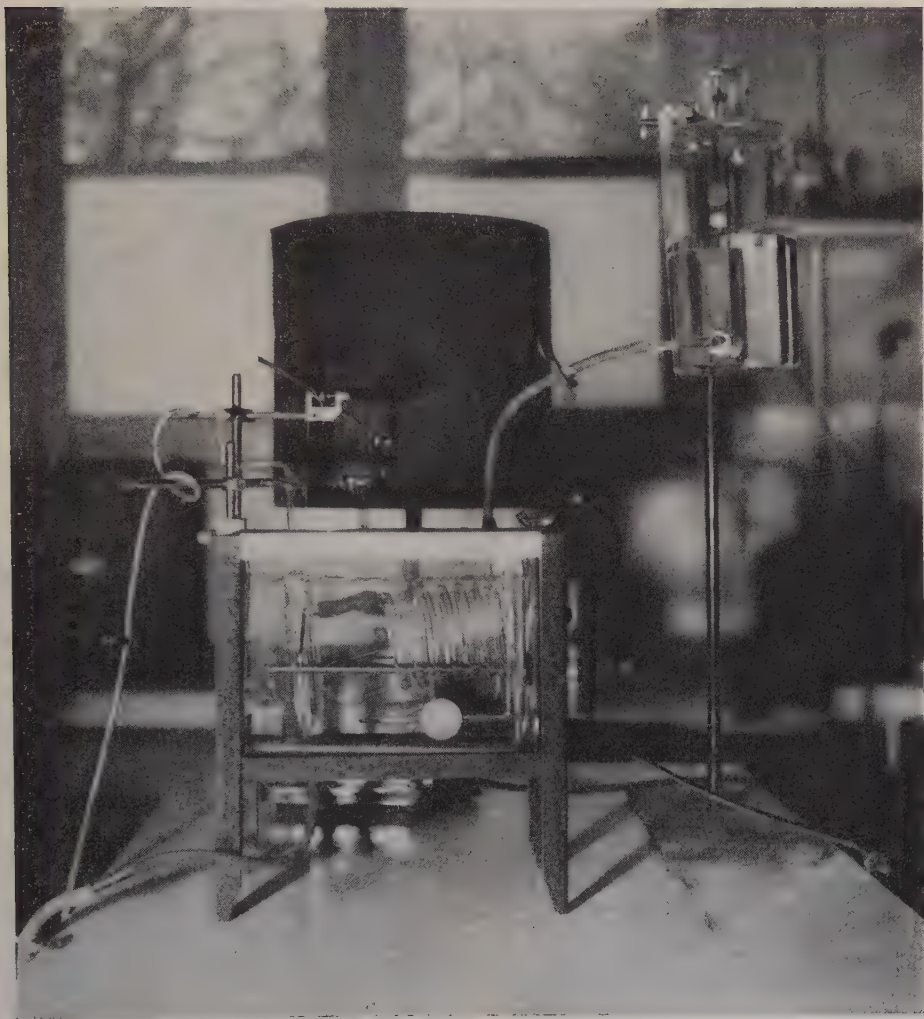


FIGURE 1
SCHÉMA DE L'APPAREIL

d'action de diverses substances considérées comme ocytociques sur l'utérus de diverses espèces animales. Nous tentons également de préciser les modalités de la réponse de l'utérus à l'action de ces substances, suivant la phase hormonale ovarienne de l'animal.

Des difficultés importantes ont été rencontrées : pour certaines substances, l'étendue des doses liminaires actives varient considérablement d'une préparation à l'autre. D'autre part, les critères actuels ne permettent pas de définir avec précision la phase œstrale de l'animal. Pour toutes ces raisons, il faut considérer nos valeurs comme étant purement indicatives d'un ordre de grandeur. Pour ce qui est des modalités d'action des drogues, en fonction de la phase physiologique, il faut considérer nos résultats comme représentant le type de réponse le plus souvent observé.

* *

I. — ETUDE DE L'ACTION DE SUBSTANCES UTERO-STIMULATRICES SUR L'UTERUS DE DIVERSES ESPECES ANIMALES

Dans chaque série animale, nous étudions successivement les contractions spontanées chez l'animal impubère et pubère, en période d'œstrus ou non, puis l'action des substances utérotoniques aux différentes périodes physiologiques,

UTÉRUS DE COBAYE

A) ACTIVITE SPONTANEE

α) Cobaye impubère :

Nous utilisons des animaux âgés de moins de six semaines dont le poids est inférieur à 200 g. C'est l'organe de choix utilisé pour le dosage biologique de la pitocine préconisé par l'« International Biological Standard Committee ». L'utérus de cobaye impubère est dépourvu de contractions spontanées. Il est cependant capable de réagir d'une manière violente à des stimuli physiologiques et pharmacologiques.

β) Cobaye pubère :

L'utérus de cobaye adulte est, en général, animé de contractions spontanées très amples, très intenses et tout à fait irrégulières.

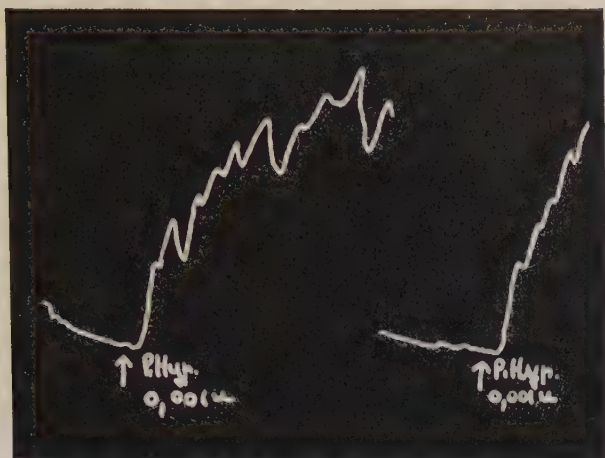


FIGURE 2 : Cobaye impubère. Utérus isolé

Action de la pitocine à la concentration de 10^{-4} U.I. : hypertonie lente en « dents de scié », aboutissant à une contracture

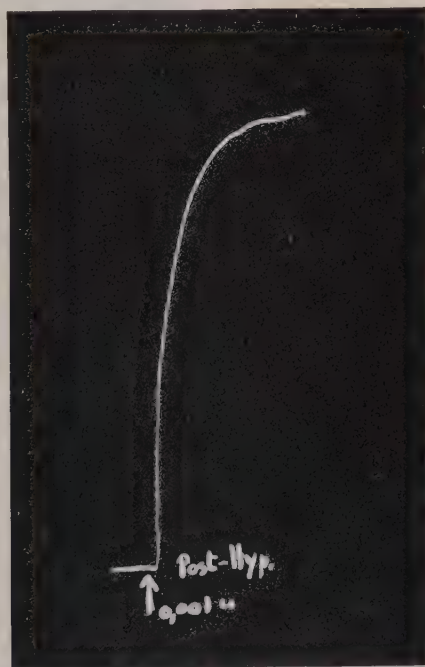


FIGURE 3 : Cobaye adulte en période de diæstrus. Corne utérine isolée

Sous l'effet de l'addition de la pitocine à la concentration de 5×10^{-5} U.I. et de 1×10^{-4} U.I., il se produit une contraction violente, rapidement maximale et prolongée

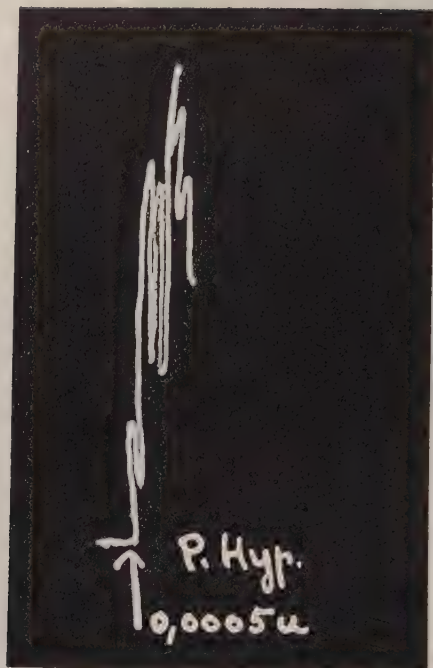
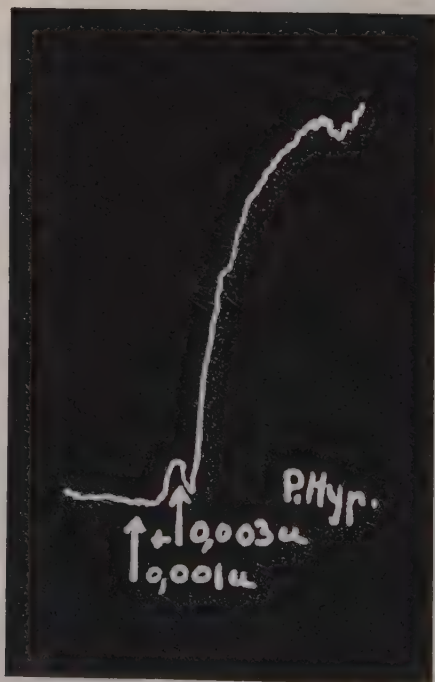


FIGURE 4 : Cobaye adulte
en période de préœstrus

Action de la pitocine sur la
corne utérine isolée à la con-
centration de 5×10^{-6} U.I. :
contraction en « palier » sui-
vie de relâchement progressif

FIGURE 5 : Cobaye adulte
en période d'œstrus

Action de la pitocine peu sen-
sible à l'hormone. Avec une
concentration suffisante ($>$
 10^{-4} U.I.), on obtient une
contraction lente et tonique



B) ACTION DES SUBSTANCES OCYTOCIQUES

1° PITOCINE :

Nous utilisons la préparation titrée à 10 unités internationales par cm^3 . Le produit est ramené à la concentration choisie, par dilution dans du sérum physiologique à 9‰. La pitocine détermine régulièrement, à une concentration adéquate, une contraction de la fibre musculaire utérine du cobaye.

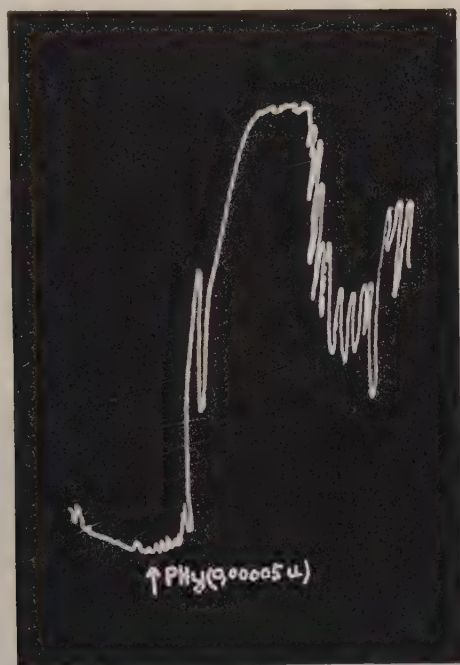


FIGURE 6 : Cobaye gravide (environ 44 jours)

Action de la pitocine sur l'utérus isolé : organe d'une sensibilité extrême, réagit à l'addition de l'hormone post-hypophysaire à la concentration 5×10^{-6} U.I. par une hypertonie initiale suivie de trains de contractions et de relâchements « en festons ». C'est la réponse gravidique typique

a) Cobaye impubère :

La dose de pitocine qui déclenche une contraction varie entre des concentrations de l'ordre de 5×10^{-6} et 1×10^{-4} . Avec les doses

limites, la contraction est souvent lente et en « dents de scie » et aboutit progressivement à une contracture plus ou moins durable (fig. 2).

β) Cobaye pubère :

— En dehors de l'œstrus, l'action de la pitocine est très voisine de celle observée chez le cobaye impubère, bien que la contraction soit plus intense et plus prompte (fig. 3).

— Dans la phase de pré-œstrus, la corne utérine, après addition de l'hormone, se contracte vigoureusement mais, dans la plupart des cas, la contraction est éphémère et est suivie d'un relâchement irrégulier. La courbe dessine un plateau fortement entrecoupé (fig. 4).

— En période d'œstrus, l'organe est nettement moins sensible à l'hormone et il faut des doses environ 10 à 20 fois plus élevées pour obtenir une réponse suffisante. La contraction qui se produit alors est lente et tonique (fig. 5).

— Au cours de la gravidité, l'action varie en fonction de l'âge de la grossesse. Durant la première moitié, l'utérus est peu sensible et ne réagit que très irrégulièrement. A l'opposé, dans la seconde moitié, l'utérus devient d'une sensibilité exquise à l'action de la pitocine et réagit à des dilutions de l'ordre de 5×10^{-7} d'unité internationale.

La réponse généralement observée est une contraction initiale énergique, suivie de phases de relâchement et de contraction alternées. La courbe prend l'allure d'une contraction en « festons » entrecoupée par des alternances de contraction et de relâchement de faible amplitude. L'effet de l'addition unique de l'hormone peut persister pendant plusieurs heures (fig. 6).

2° HISTAMINE

Nous utilisons du bichlorhydrate d'histamine cristallisé (*) dissout dans de l'eau bidistillée.

α) Cobaye impubère :

La corne utérine de cobaye impubère réagit immédiatement à l'administration d'histamine à une concentration voisine de la dose-seuil, par une contraction intense et unique, suivie d'un relâchement rapide.

(*) Hoffmann-Laroche.

β) Cobaye pubère :

— En dehors de la période de l'œstrus, pendant l'œstrus et au cours de la gravidité, les résultats sont à peu près identiques : les doses faibles comme les doses fortes déterminent une contraction immédiate et, dans une certaine mesure, proportionnelle à la dose employée.

— Pendant la période d'œstrus, la fibre utérine est moins sensible à l'action de l'histamine. Les doses permettant d'obtenir une contraction non maximale sont de l'ordre de 1×10^{-7} chez le cobaye gravide, 2×10^{-7} en dehors de l'œstrus et 6×10^{-7} environ pendant la période d'œstrus (*fig. 7 et 8*).

Il y a lieu de signaler ici une propriété qui est particulière à l'histamine : l'effet du produit, lorsqu'il est appliqué à une dose non maximale, est très rapidement supprimé par un simple lavage de la préparation avec une solution de Tyrode. Cependant, si l'on fait agir une dose maximale ou supra-maximale d'histamine et que l'on laisse cette substance en contact avec l'organe suffisamment longtemps pour obtenir un relâchement par la fatigue de la fibre musculaire, l'addition ultérieure d'une dose non maximale mais nettement active d'histamine demeure sans effet pendant une longue période. A ce phénomène, certains auteurs donnent le nom de phénomène de GADDUM qui, le premier, a observé cette propriété de l'histamine, qu'on retrouve d'ailleurs sur les autres organes à muscles lisses.

En résumé, l'action de l'histamine sur l'utérus de cobaye se traduit par une contracture qui, dans une gamme de doses, est proportionnelle à la concentration. L'organe est sensible à l'histamine, même au cours de la période impubère. Chez l'animal pubère, l'utérus est moins sensible à l'histamine pendant l'œstrus qu'en dehors de cette phase.

3° CHLORURE DE POTASSIUM :

Nous utilisons une solution de chlorure de potassium diluée dans de l'eau bidistillée. L'action de ce produit est constante, et, dans une certaine mesure, proportionnelle à la dose de KCl qui provoque régulièrement une contraction de la fibre musculaire utérine.

α) Cobaye impubère :

La corne utérine du cobaye impubère se contracte dès l'administration du produit à des doses de l'ordre de 5×10^{-6} . Pour une dose de 1×10^{-4} , on obtient une contracture immédiate et durable.

β) Cobaye pubère :

En dehors de l'œstrus, la dose de 1×10^{-4} détermine une contracture immédiate en plateau (*fig. 9*). En période d'œstrus, la corne



FIGURE 7 : Cobaye pubère
en période d'œstrus

Action de l'histamine sur la
corne utérine isolée : organe
peu sensible à l'histamine.
Avec une concentration suffi-
sante de 6×10^{-7} , on obtient
une contraction violente mais
passagère

FIGURE 8 : Cobaye pubère
en période de diœstrus

Action de l'histamine sur la
corne utérine isolée. Sensible
à l'histamine, elle réagit par
une contracture maximale à la
concentration de 1×10^{-7}



utérine est moins sensible au KCl comme elle est moins sensible à l'égard des substances utilisées précédemment et il faut ajouter des doses beaucoup plus élevées pour obtenir une contraction. Encore est-elle de faible amplitude et sans plateau. La dose nécessaire est de l'ordre de 1×10^{-3} à 5×10^{-2} , c'est-à-dire 10 à 50 fois plus élevée que dans les conditions précédentes.

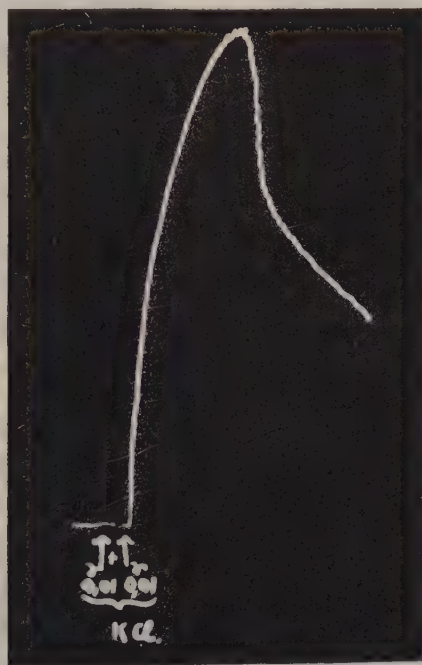


FIGURE 9 : Cobaye pubère en période de diœstrus

Action du chlorure de potassium sur la corne utérine isolée. L'addition de deux fois 10 mg (concentration 2×10^{-3}) provoque une contracture maximale de l'organe suivie d'un relâchement lent et progressif

Au cours de la gravidité, des doses situées aux alentours de 1 ou 2×10^{-4} entraînent une contraction immédiate avec un plateau soit horizontal, soit entrecoupé de petites oscillations hypotoniques.

En résumé, l'action du chlorure de potassium est quasi immédiate, son action s'élimine très rapidement par un simple lavage avec une solution de Tyrode pure et l'on peut répéter de nombreuses fois ces

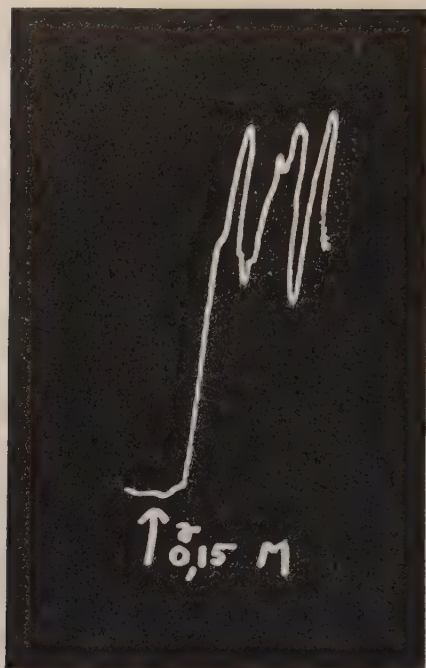


FIGURE 10

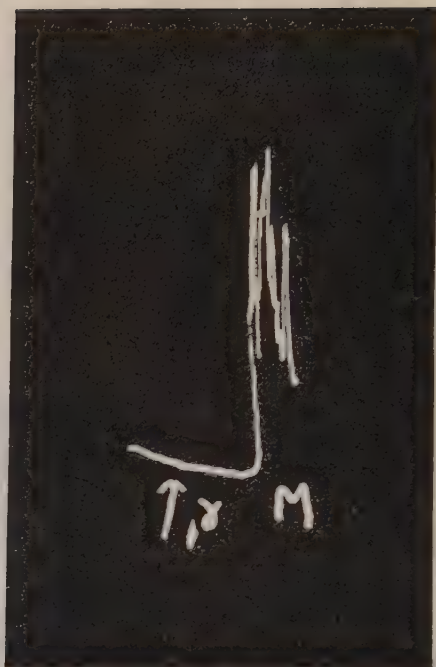


FIGURE 12

FIGURE 10 : Cobaye pubère en période de diœstrus.

Action du tartrate de méthylergobasine sur la corne utérine isolée. L'addition de l'alcaloïde à la concentration de $1,5 \times 10^{-7}$ produit une contracture non maximale suivie de trains de contractions et de relâchements.

FIGURE 11 : Cobaye pubère en période de diœstrus.

Action du tartrate de méthylergobasine. L'organe isolé réagit très irrégulièrement. Ici, peu ou pas de contractions pour des doses très élevées.

FIGURE 12 : Cobaye pubère en période de préœstrus.

Action du tartrate de méthylergobasine. Cette préparation réagit par une vague de contractions incomplètes. Longue période de latence.

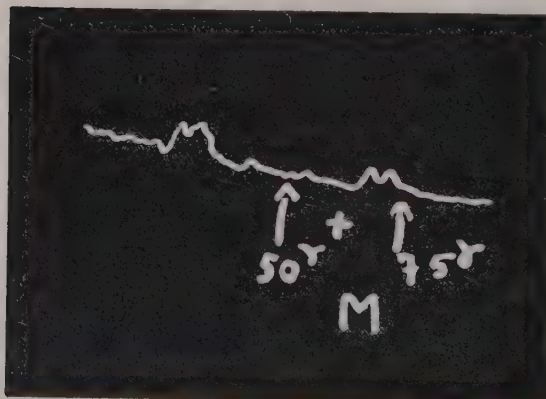


FIGURE 11

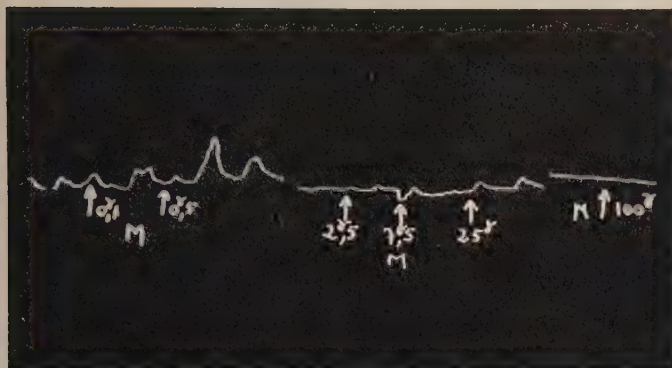


FIGURE 13

FIGURE 13 : Cobaye pubère en période d'œstrus.

Action du tartrate de méthylergobasine sur la corne utérine isolée. Cette préparation ne réagit pas à des doses très élevées.

FIGURE 14 : Cobaye gravide (environ 28 jours).

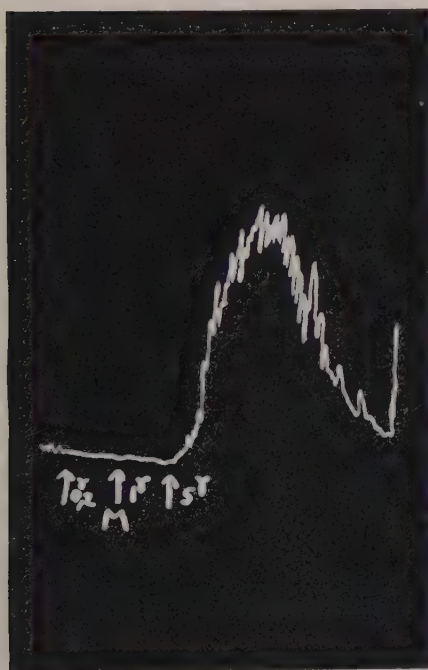
Action du tartrate de méthylergobasine sur l'utérus isolé. L'addition de l'alcaloïde à la concentration de 2×10^{-7} puis 1×10^{-6} est sans effet. Avec 5 fois cette dose, on déclenche des contractions alternantes « en feston ».

FIGURE 15 : Cobaye gravide (environ 50 jours).

Action du tartrate de méthylergobasine sur l'utérus isolé. Grande sensibilité de l'organe qui déclenche des vagues de contractions incomplètes.

FIGURE 14

FIGURE 15



essais sans créer d'accoutumance ni de changement de sensibilité. Pour cette substance également, on observe des modifications de sensibilité rythmées par le cycle œstral.

4° MÉTHYLERGOBASINE :

L'alcaloïde utilisé est le tartrate de méthylergobasine (ce produit nous a été fourni aimablement par les Laboratoires SANDOZ), dérivé semi-synthétique de l'ergot de seigle et commercialisé sous le nom de Méthergin par SANDOZ. Le produit a été solubilisé dans de l'eau bidistillée.

α) Cobaye impubère :

Les résultats obtenus sont très irréguliers. Dans certains cas, nous obtenons une contracture importante avec des concentrations de l'ordre de 1×10^{-7} et 2×10^{-7} , l'intensité des contractions étant relativement proportionnelle à la concentration du produit. Dans d'autres expériences semblables, des concentrations 20, 100 et même 1.000 fois plus élevées se sont révélées peu efficaces.

β) Cobaye pubère :

Pendant la période de l'œstrus, les résultats obtenus ont été également irréguliers ; certaines préparations réagissant nettement aux concentrations de l'ordre de 2×10^{-8} , alors que d'autres restent insensibles à des concentrations 100 fois plus élevées, c'est-à-dire de l'ordre de 10^{-6} (*fig. 10 et 11*).

Dans la phase de pré-œstrus, l'organe paraît être peu sensible à cet alcaloïde. Dans certains cas, l'action est précédée d'un temps de latence assez important (*fig. 12*).

En période d'œstrus, la corne utérine de l'animal est très peu sensible à la méthylergobasine. Les résultats sont tout à fait irréguliers et imprévisibles. A des concentrations relativement élevées, certaines préparations réagissent par une contraction lente, alors que d'autres, à des doses beaucoup plus fortes encore, restent insensibles (*fig. 13*).

Au cours de la gravidité, aussi bien au début qu'à la fin de la grossesse, nous notons une exaltation de la sensibilité de l'organe à l'alcaloïde. Cependant, ici encore, nous observons une très grande irrégularité des réponses, sans qu'on puisse en expliquer les causes.

Dans la première moitié de la gravidité, nous observons surtout des contractions en « festons » (*fig. 14*), alors que durant la période qui approche du terme, l'effet de la méthylergobasine se traduit par des vagues de contractions amples et rapides (*fig. 15*).

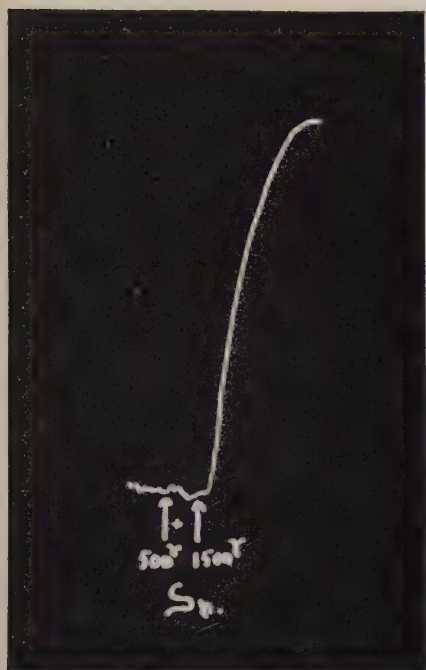


FIGURE 16



FIGURE 17

FIGURE 18

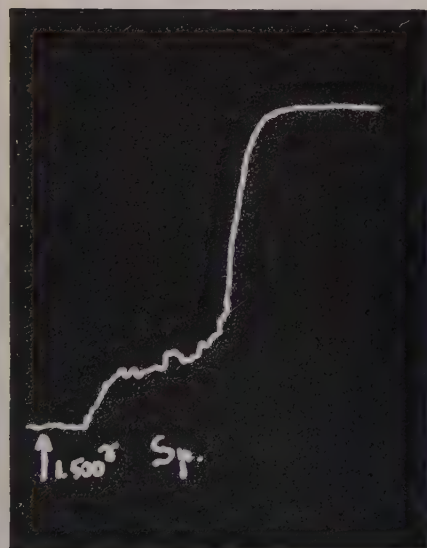


FIGURE 16 : Cobaye impubère

Action du sulfate de spartéine sur la corne utérine isolée. Préparation peu sensible : il faut une concentration de 2×10^{-4} pour obtenir une contraction

FIGURE 17 : Cobaye gravide

Action du sulfate de spartéine sur la corne utérine isolée. Organe très sensible, réagit par une contraction violente et passagère

FIGURE 18 : Cobaye pubère, en période d'œstrus

Action du sulfate de spartéine sur la corne utérine isolée. Peu sensible à l'alkaloïde, la préparation réagit par une hypertonicité

En résumé : la méthylergobasine exerce une action irrégulière sur l'utérus non gravide. Cette action s'intensifie durant la gravidité, surtout au cours de la deuxième moitié de la grossesse.

5° SPARTÉINE :

Nous utilisons le sulfate de spartéine dilué dans de l'eau bidistillée.

Les résultats obtenus sont fort irréguliers, sans que l'on puisse établir une relation entre la réactivité de l'organe et la phase physiologique de l'animal. Dans la plupart des expériences, il faut des concentrations de l'ordre de 1×10^{-6} et au-dessus pour obtenir une réponse qui est le plus souvent une contracture en plateau (*fig. 16, 17 et 18*).

6° ADRÉNALINE :

Nous plaçons l'adrénaline parmi les substances ocytociques bien qu'elle soit dépourvue de propriétés utéro-stimulatrices sur la corne utérine de cobaye. En fait, l'action de l'adrénaline varie d'une espèce animale à l'autre et, chez certaines espèces, elle manifeste des effets ocytociques importants. Par esprit de systématisation, nous en étudions l'effet sur la corne utérine de toutes les espèces animales que nous avons utilisées.

L'adrénaline provoque régulièrement une hypotonie de la fibre utérine de cobaye. Cette action est mise particulièrement en évidence sur des fibres mises en contracture par un ocytocique habituel. Son action hypotonique est parfaitement constante.

* *

En résumé, l'utérus de cobaye réagit par une contraction violente à la pitocine, à l'histamine et au chlorure de potassium, la sensibilité de l'organe à l'égard de ces diverses substances est maximale pendant la période de pré-œstrus. Elle diminue considérablement durant la période d'œstrus et la première phase de la gravidité. Par contre, elle est fortement exaltée vers la fin de la gravidité.

En ce qui concerne l'action ocytocique des alcaloïdes, telles que la méthylergobasine et la spartéine, s'il est vrai que ces substances déterminent toujours une contraction de l'organe, leur action demeure cependant très irrégulière et inconstante. Leurs effets sont maximum durant la gravidité.

UTÉRUS DE LAPINE

A) ACTIVITE SPONTANEE

α) *Lapine impubère* :

Les contractions spontanées de l'utérus de lapine impubère sont d'une amplitude fort réduite et, le plus souvent, imperceptibles.

β) *Lapine pubère* :

Les contractions spontanées de l'utérus de lapine pubère sont le plus souvent de faible amplitude et très espacées.

B) ACTION DES SUBSTANCES OCYTOCIQUES

Tous nos essais sont réalisés sur l'utérus de lapine adulte non gravide. Nous utilisons dans notre expérimentation, sur l'utérus de lapine, les mêmes produits que pour l'utérus de cobaye. Seules, évidemment, les concentrations varient.

1° PITOCINE :

Les préparations sont toutes très sensibles à l'action de la pitocine, quel que soit l'état physiologique de l'animal. Les doses habituelles sont de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-3} . L'action se traduit régulièrement par une contracture de l'organe, contracture entrecoupée parfois de contractions de faible amplitude (*fig. 19 et 20*).

2° HISTAMINE :

L'histamine est très peu active sur cet organe. La faible sensibilité de l'utérus de lapine à l'histamine contraste avec celle de l'utérus de cobaye. A cet égard, l'utérus de lapine se comporte comme l'utérus de femme.

3° CHLORURE DE POTASSIUM :

Le chlorure de potassium constitue un ocytocique majeur pour la corne utérine de lapine. Celle-ci réagit par une contraction violente et immédiate à des concentrations de l'ordre de 10^{-4} .

4° MÉTHYLERGOBASINE :

La méthylergobasine détermine, sur la corne utérine de lapine, l'apparition de contractions rythmées avec un seuil de contracture assez élevé. Les concentrations actives sont de l'ordre de 10^{-4} .

5° SPARTÉINE :

Le sulfate de spartéine provoque également une contracture intense de la corne utérine de lapine à des concentrations toutefois considérables qui sont de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-3} (*fig. 21*).

6° ADRÉNALINE :

La particularité de l'utérus de lapine est d'être très sensible à l'adrénaline réagissant à son action par une contraction, à l'instar de l'utérus de femme. Ces contractions apparaissent pour des concentrations supérieures à 10^{-6} . Leur intensité et leur durée sont, dans une certaine limite, proportionnelles aux doses utilisées.

* *

En résumé, l'utérus de lapine a une physiologie particulière car il réagit à l'action de l'adrénaline par une contraction. À cet égard, l'utérus de lapine se comporte comme l'utérus de femme.

Nous retrouvons sur l'utérus de lapine l'effet contracturant de la pitocine, de la méthylergobasine, de la spartéine et du chlorure de potassium. Par contre, l'histamine, même à des concentrations élevées, est pratiquement dépourvue d'action sur cet organe.

UTÉRUS DE RATE

A) ACTIVITE SPONTANEE

α) Rate impubère :

L'utérus de rate impubère est dépourvu de toute contraction utérine susceptible d'être enregistrée.

β) Rate pubère :

Par contre, l'utérus de rate pubère est animé de mouvements spontanés de grande amplitude. Ces contractions s'atténuent et disparaissent pendant la période pré-œstrale ou après injection d'œstrogènes tels que le benzoate d'œstradiol, le diéthylstilbœstrol.

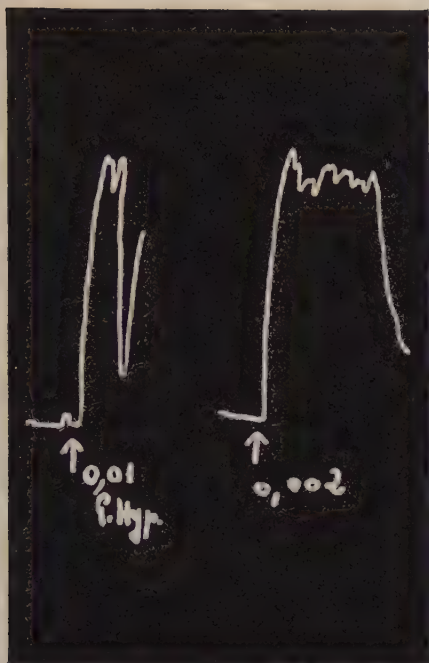


FIGURE 19

FIGURE 20

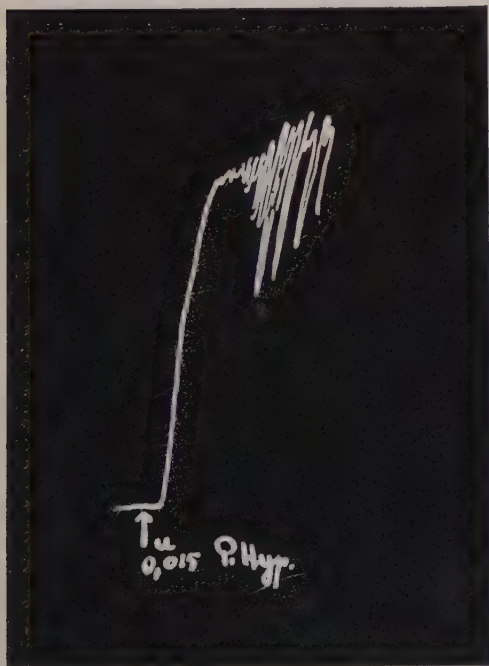


FIGURE 21

FIGURE 19 : Lapine pubère
non gravide

Action de la pitocine sur la corne utérine isolée. Cette préparation a réagi à l'addition de l'hormone post-hypophysaire à la concentration de 10^{-3} par une contraction rapide et fugace (à gauche). La dose double (à droite) provoque une contraction de même intensité, plus prolongée

FIGURE 20 : Lapine pubère
non gravide

Action de la pitocine sur la corne utérine isolée. A la concentration de $1,5 \times 10^{-3}$ U.I., la pitocine produit une hypertonie suivie d'une sorte de tétanisation incomplète de l'organe

FIGURE 21 : Lapine pubère
non gravide

Action du sulfate de spartéine sur la corne utérine. Chez cet animal, la spartéine provoque, à la concentration de 5×10^{-5} , une hypertonie lente et incomplète

B) ACTION DES SUBSTANCES OCYTOCIQUES

Comme nous venons de le dire, la corne utérine de rate présente deux comportements différents : ou bien l'organe ne manifeste aucune activité spontanée, ou bien il est animé de contractions rythmiques, d'amplitude parfois importante. Dans ce dernier cas, la répétition des lavages ou la stimulation par un agent contracturant est souvent suivie d'une disparition des contractions rythmiques spontanées.

1° PITOCINE :

La pitocine provoque régulièrement une contraction de la corne utérine. La réponse est déjà très importante à une concentration de l'ordre de 10^{-4} unité internationale. Nous observons rarement une contracture en plateau, mais le plus souvent, cette dose de pitocine déclenche une vague de contractions très amples, sans que celles-ci ne reviennent au cours des périodes intercalaires de relâchement, au tonus de base (*fig. 22 et 23*).

2° HISTAMINE :

L'action de l'histamine sur l'utérus de rate est semblable à son action sur l'utérus de lapine. Elle provoque, le plus souvent, et à des doses élevées, une contraction fugace et, parfois même, un relâchement. A cet égard, l'utérus de rate constitue une exception.

3° CHLORURE DE POTASSIUM :

Le chlorure de potassium agit sur la corne utérine de rate d'une manière similaire à la pitocine. A une concentration de 10^{-3} , le chlorure de potassium provoque une contraction violente de l'organe, suivie d'un train de contractions rythmiques. Cependant, à des doses plus élevées, le chlorure de potassium peut provoquer une contracture en plateau.

4° MÉTHYLERGOBASINE :

La méthylergobasine est également un agent contracturant de la corne utérine. Nous l'employons à des concentrations de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-7} . Nous observons alors des ondes de contractions de grande amplitude. Comme dans le cas de l'utérus de cobaye, certaines préparations sont beaucoup moins sensibles que d'autres à l'action de cet alcaloïde (*fig. 24*).

5° SPARTÉINE :

L'action du sulfate de spartéine est, dans l'ensemble, très semblable à celle de la méthylergobasine. La corne utérine réagit à des concentrations de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-5} . Cet alcaloïde déclenche également des contractions rythmiques de grande amplitude. Toutefois, dans le cas de la spartéine, le relâchement est presque toujours complet dans l'intervalle des contractions (fig. 25 et 26).

6° ADRÉNALINE :

Son action est identique à celle observée sur l'utérus de cobaye. L'adrénaline produit régulièrement un relâchement du tonus et une inhibition des contractions de l'utérus du cobaye. L'utérus de rate est d'une grande sensibilité à l'adrénaline. Ce fait a amené certains auteurs à proposer cette préparation pour le dosage biologique de l'adrénaline (JALON). Cet effet est particulièrement évident lorsqu'on fait agir l'adrénaline sur l'organe déjà contracté par un ocytocique ou un dérivé de la choline.

* *

En résumé, dans l'ensemble, l'utérus de rate réagit d'une manière régulière et intense à la pitocine. Sa réponse à la spartéine, à la méthylergobasine et au chlorure de potassium est également régulière et satisfaisante. Il est peu sensible à l'histamine qui peut même exercer sur cet organe une action inhibitrice paradoxale. L'adrénaline produit un effet inhibiteur même à des concentrations minimales.

* *

II. — ETUDE DE L'ACTION DE QUELQUES SUBSTANCES UTERO-STIMULATRICES SUR L'UTERUS DE FEMME

Toutes nos expériences sont effectuées sur des lambeaux de corps utérin. Sur une trompe saine, prélevée au cours d'une hystérectomie, les modalités réactionnelles sont les mêmes, mais plus amplifiées.

A) ACTIVITE SPONTANEE

Le lambeau de corps utérin présente le plus souvent des contractions de faible amplitude.

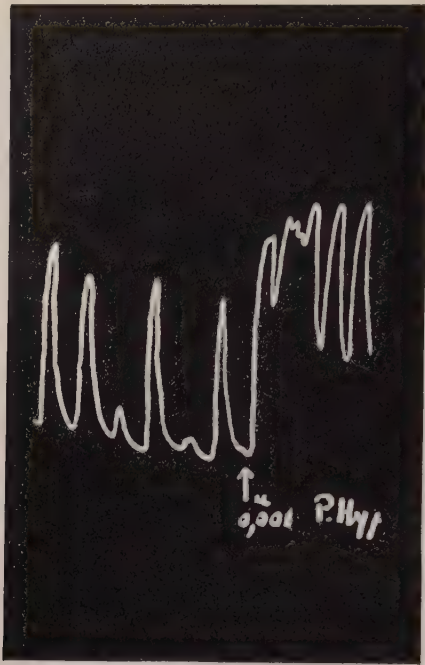


FIGURE 22

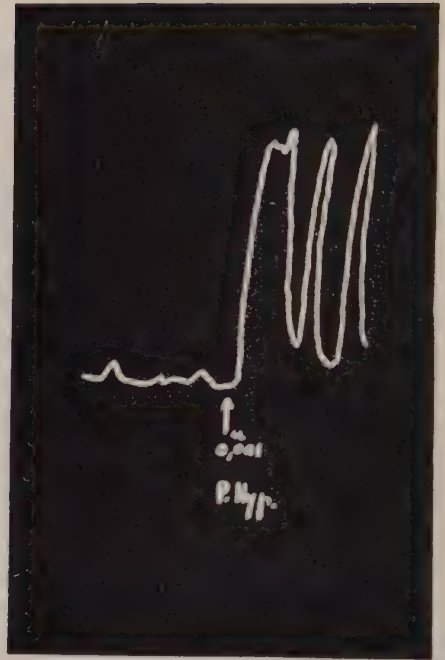


FIGURE 23

FIGURE 24

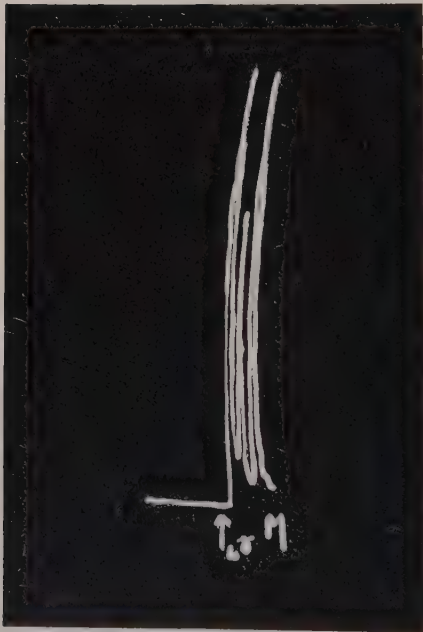


FIGURE 25



FIGURE 22 : Rate pubère en période d'anœstrus.

Action de la pitocine sur la corne utérine isolée. L'addition de la pitocine à la concentration de 10^{-4} U.I. détermine une légère hypertonie de l'organe avec accélération des contractions rythmiques.

FIGURE 23 : Rate pubère en période d'œstrus.

Action de la pitocine sur la corne utérine isolée. A la concentration de 10^{-4} U.I., l'hormone déclenche des contractions rythmiques prolongées.

FIGURE 24 : Rate pubère en période de diœstrus.

Action du tartrate de méthylergobasine sur la corne utérine isolée. L'addition de l'alkaloïde à la concentration de 4×10^{-6} déclenche une vague de contractions rythmiques.

FIGURE 25 : Rate pubère en période de préœstrus.

Action du sulfate de spartéine sur la corne utérine isolée. L'addition de l'alkaloïde, à la concentration de $1,5 \times 10^{-6}$, provoque l'apparition des contractions rythmiques de grande amplitude.

FIGURE 26 : Rate pubère en période d'œstrus

Action du sulfate de spartéine sur la corne utérine isolée. Addition de doses croissantes de l'alkaloïde afin de rechercher la dose active. A la concentration de 10^{-4} , on déclenche des contractions rythmées prolongées.



FIGURE 26

B) ACTION DES SUBSTANCES OCYTOCIQUES

Nous étudions essentiellement trois substances : la pitocine, l'histamine et l'adrénaline.

1° PITOCINE :

La pitocine produit régulièrement une contraction à des doses de l'ordre de 1×10^{-3} à 2×10^{-4} . Cette contraction se présente en plateau irrégulièrement entrecoupé par des contractions rythmées. Elle s'affaiblit progressivement en contractions de moins en moins fortes pour rejoindre finalement le tonus de base (*fig. 27*).

2° HISTAMINE :

L'utérus de femme est relativement peu sensible à l'histamine. Il faut atteindre une concentration de 4×10^{-5} pour obtenir une contraction de faible amplitude et fugace. Il semble que, chez la femme, l'utérus gravide est encore moins sensible à cette substance que l'utérus normal (*fig. 28*).

3° ADRÉNALINE :

L'adrénaline produit régulièrement, et sur tous les lambeaux, un effet contracturant intense. La concentration active est de l'ordre de 2×10^{-7} . L'effet maximum est généralement obtenu avec une dose 10 fois plus forte (*fig. 29*).

* *

En résumé, l'utérus de femme réagit par une contraction intense à l'action de la pitocine et de l'adrénaline. Par contre, l'action de l'histamine est moins prononcée.

C. — DISCUSSION DES RÉSULTATS

Dans cette première partie de notre travail, nous rapportons les résultats de l'étude d'un certain nombre de substances quant à leurs effets sur le muscle utérin de diverses espèces d'animaux de laboratoire et aussi sur le myomètre de la femme. Bien que l'effet de la plupart de ces substances soit déjà notoirement connu des pharmacologues, nos recherches précisent toutefois un certain nombre de faits et complètent à certains égards des études antérieures.

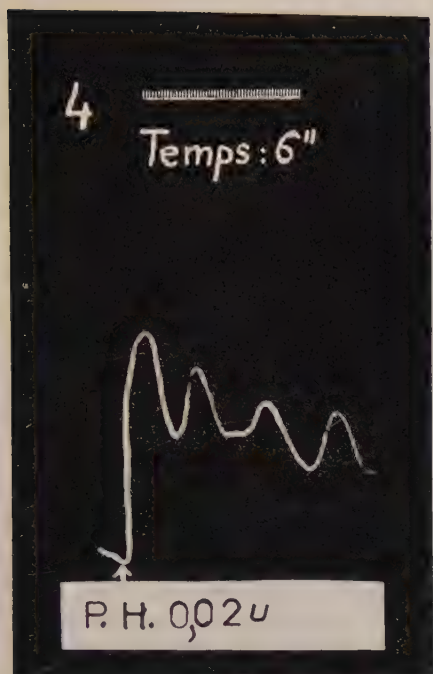


FIGURE 27

FIGURE 27 : Lambeau d'utérus
de femme

Lambeau prélevé au niveau du tiers supérieur du corps utérin. L'addition de la pitocine, à la concentration de 2×10^{-3} U.I., provoque une hypertonie de l'organe suivie de contractions rythmiques

FIGURE 28 : Lambeau d'utérus
de femme

Lambeau prélevé au niveau du tiers inférieur du corps utérin. Action du bichlorhydrate d'histamine. La préparation est animée de faibles contractions rythmiques spontanées. Elle est peu sensible à l'histamine et il faut une concentration de 4×10^{-5} pour provoquer une contraction faible et transitoire

FIGURE 29 : Lambeau d'utérus
de femme

Fragment d'utérus prélevé au niveau du tiers inférieur du corps utérin. L'addition de chlorhydrate d'adrénaline, à la concentration de 2×10^{-6} , provoque une contraction intense de l'organe.

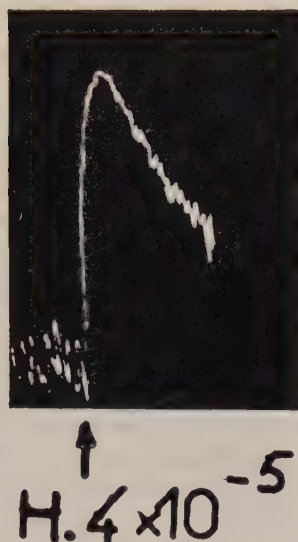
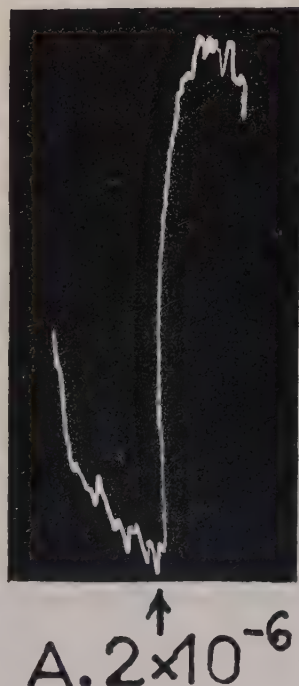


FIGURE 28

FIGURE 29



Il est incontestable que la pitocine constitue la substance ocytotique quasi universelle. Nous ne trouvons aucune exception en ce qui concerne l'action utéro-stimulatrice de cette hormone. Lorsque les organes sont au repos sexuel complet, elle déclenche, en général, une contraction plus ou moins intense et durable. Lorsque nous faisons agir cette substance chez les animaux en période d'œstrus ou en état de gravidité, la réponse habituelle est une contraction suivie d'un train d'ondes contractiles prolongées qui simulent le travail.

Le KCl se montre également doué d'une activité utéro-stimulatrice fidèle et régulière. Dans la plupart des essais, l'effet est relativement proportionnel à la dose. Cette substance n'est guère utilisée en obstétrique, probablement en raison de ses effets fâcheux sur le myocarde.

Les alcaloïdes, et notamment le tartrate de méthylergobasine et le sulfate de spartéine, sont sans aucun doute doués de propriétés ocytotiques. Mais nous sommes surpris par l'irrégularité très grande de leurs effets et surtout la grande variabilité des doses. D'autre part, il n'est guère possible dans la plupart des essais d'établir une relation entre la dose et la réponse de l'organe.

L'adrénaline possède des effets diamétralement opposés suivant l'espèce animale : ocytotique chez la femme et la lapine, elle est inhibitrice du tonus utérin chez le cobaye et la rate.

L'histamine est fortement utéro-stimulatrice chez le cobaye, très peu active sur l'utérus de femme et de lapine ; les réponses de l'utérus de rate à cette amine sont tout à fait irrégulières et souvent paradoxales.

Cette action de base est modulée et fortement affectée suivant la phase hormonale ovarienne de l'animal. D'une manière générale, les organes prélevés chez les animaux impubères sont dépourvus ou presque d'activité spontanée et réagissent aux substances ocytotiques par une contraction tonique ou en « dents de scie ».

La sensibilité de l'utérus aux substances ocytotiques s'accroît avec la puberté. Mais, dès l'installation de la puberté, cette sensibilité subit des fluctuations énormes suivant la phase hormonale, tout au moins chez les animaux qui ont un cycle hormonal spontané comme le cobaye et la rate. Dans ce cas, la sensibilité maximum de l'organe s'établit à la fin du diœstrus ou, si l'on préfère, à la phase de pré-œstrus. Au moment de l'œstrus, on note une diminution de la sensibilité du muscle utérin à toutes les substances utéro-stimulatrices. Cet affaiblissement de la réactivité est, dans la majorité des cas, considérable ; elle peut diminuer de 10 à 100 fois par rapport à celle constatée quelques jours auparavant. La gravidité modifie également

la sensibilité du myomètre aux substances utéro-stimulatrices : en règle générale, la sensibilité s'accroît au fur et à mesure qu'on approche du terme.

Ces constatations sont d'un intérêt évident : le pharmacologue utilise souvent l'utérus isolé, non seulement pour déterminer qualitativement le mode d'action d'une substance, mais aussi comme moyen de dosage biologique. S'il ne prend pas garde à ces notions encore peu ou mal connues, l'erreur peut être considérable. La structure utérine apparaît ainsi comme ayant une sensibilité fondamentale caractéristique de l'espèce mais dont la réactivité à l'égard du même stimulus humoral ou médicamenteux peut manifester des fluctuations considérables du fait de l'imprégnation hormonale ovarienne.

II. — Etude des effets de la concentration en anhydride carbonique sur la réactivité du muscle utérin à l'égard des substances utéro-stimulatrices

Le déclenchement et la poursuite du travail sont vraisemblablement sous la dépendance de l'hormone post-hypophysaire. Mais si la sécrétion hormonale est ininterrompue, le travail est essentiellement discontinu et irrégulier. Ceux qui invoquent la période réfractaire du myomètre pour en expliquer la raison ne font que suggérer un mécanisme régulateur local. Quel est ce mécanisme ? A l'heure actuelle, aucune réponse valable ne peut être donnée.

Parmi les perturbations locales intenses et presque dramatiques qui se produisent au cours du travail, les troubles circulatoires sont des plus importants. La contraction violente allant jusqu'à une tétanisation du muscle utérin n'est pas sans produire des désordres circulatoires intra-musculaires considérables. Sans avoir de preuves à l'appui, nous pouvons admettre par analogie avec ce qui se passe dans d'autres territoires musculaires, que la circulation locale est gravement compromise. Les obstétriciens qui ont eu l'occasion d'observer au cours d'une laparotomie l'utérus en travail « de visu », ont signalé l'aspect cyanotique, violacé de l'organe, évocateur d'une stase veineuse importante. Qui dit stase veineuse dit accumulation locale d'anhydride carbonique. Or, ces troubles circulatoires efférents se produisent à un moment où le muscle utérin produit un effort d'une intensité incroyable, c'est-à-dire à un moment où la consommation d'oxygène et, parallèlement, le dégagement de gaz carbonique sont maximum. Nous concevons aisément que, dans ces conditions, il se produise une accumulation quasi explosive d'anhydride carbonique dans le muscle utérin. Quelle est l'influence de l'anhydride carbonique sur la réactivité du muscle utérin aux substances ocytotiques, particulièrement à l'hormone post-hypophysaire ? Nous devons dire que, jusqu'à présent, aucun travail expérimental n'avait été tenté pour aborder l'étude de ce problème.

Les résultats que nous rapportons dans cette deuxième partie de notre étude montrent clairement que la teneur en anhydride carbonique modifie notablement la sensibilité du muscle utérin aux substances utéro-stimulatrices. Ils montrent en outre qu'il existe une certaine prédilection dans le degré de sensibilité, suivant lequel l'anhydride carbonique influence l'action de ces substances. Ces résultats,

que nous allons exposer maintenant, fournissent des éléments à une hypothèse sur le mécanisme possible d'une régulation locale du rythme du travail en rapport avec les modifications locales de l'hypercapnie. Ils autorisent également de nouvelles considérations d'ordre thérapeutique.

A. — TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES

Nos essais sont réalisés sur l'utérus isolé de cobaye, de rate et de lapine. Les modalités techniques de prélèvement, de montage et d'enregistrement sont identiques à celles décrites dans la partie précédente. Pour étudier l'influence de l'anhydride carbonique, nous remplaçons au moment voulu, le courant d'oxygène par un courant d'un mélange gazeux contenant du CO_2 et de l' O_2 à des taux variables et que nous indiquerons à propos des essais correspondants. Ce mélange est fait dans un spiromètre de Tissot qui sert de réservoir. Un poids placé sur la cloche assure le barbotage gazeux dans la solution de Tyrode, où est placé l'organe en survie. Le CO_2 peut agir par les changements du pH du milieu de survie. Bien que la solution de Tyrode soit tamponnée avec du bicarbonate de soude et du phosphate disodique, un abaissement du pH se produit lorsqu'un courant fort de CO_2 traverse la solution. Il était donc important de connaître, dans l'action du CO_2 , ce qui revient à un changement du pH et ce qui revient à l'action propre de l'anhydride carbonique.

Afin d'étudier les modifications du pH de la solution de Tyrode lors du passage du courant d'anhydride carbonique, un dispositif muni d'une électrode en verre est installé dans l'éprouvette d'une contenance de 75 ml où est plongé l'organe, et les modifications du pH sont mesurées de minute en minute à l'aide du potentiomètre de Cambridge qui permet d'enregistrer des écarts de 0.01 unité de pH. Grâce à ce dispositif, il nous est possible d'étudier la corrélation entre l'effet du CO_2 sur le fragment considéré et les changements de pH du milieu.

B. — RÉSULTATS

Nous rapportons d'abord l'effet de l'anhydride carbonique sur la réactivité de l'utérus de diverses espèces animales aux substances ocytociques de nature hormonale ou alcaloïdique et nous analyserons ensuite le mode d'action du CO_2 .

UTÉRUS DE COBAYE

1° PITOCINE :

La pitocine produit, à une dose adéquate, une contraction en plateau de l'organe. La *figure 30* montre l'effet de l'addition de pitocine à la concentration de 1×10^{-4} U.I. sur cette préparation.

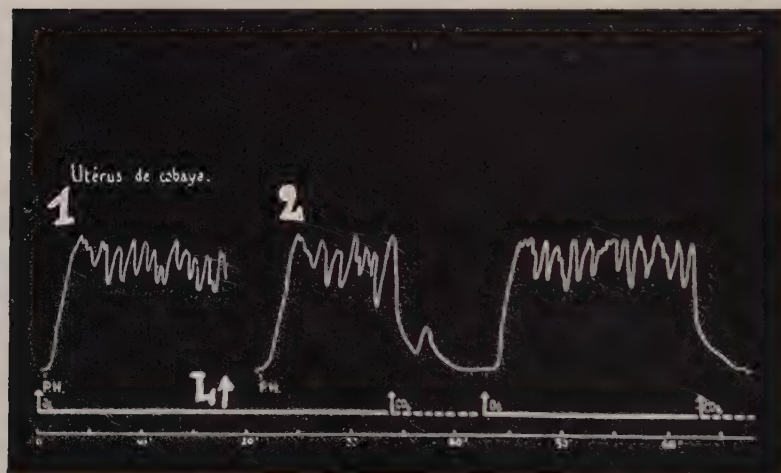


FIGURE 30 : Corne utérine isolée de cobaye pubère non gravide

Action de l'anhydride carbonique sur la contracture provoquée par la pitocine. L'addition, en 1, de la pitocine (concentration 10^{-4}) provoque une hypertonie suivie de contractions rythmiques. Après lavage (L), l'organe revient à l'état de repos. Une nouvelle addition, en 2, de la même dose de pitocine, produit un effet identique. Au moment où l'organe est stabilisé en hypertonie, on substitue à l' O_2 un mélange gazeux contenant 75 % d' O_2 + 25 % de CO_2 . Il se produit un relâchement complet de l'organe, malgré la présence de la pitocine ; le remplacement du mélange gazeux O_2 + CO_2 par l' O_2 pur fait réapparaître immédiatement l'hypertonie et les contractions. Une nouvelle substitution du mélange gazeux CO_2 + O_2 à l' O_2 pur produit un nouveau relâchement de l'organe. Temps en 5 minutes.

Lorsque la durée d'action de cette dose de pitocine a été contrôlée à plusieurs reprises et trouvée suffisamment longue, nous remplaçons à un moment donné, le courant d'oxygène par un courant de mélange gazeux contenant 20 % de CO_2 . Quelques secondes après le début

du barbotage du CO_2 , la contracture commence à céder et, malgré la présence de l'hormone dans la solution, l'utérus revient à un tonus de relâchement total.

La substitution, à ce moment, d'un courant d'oxygène pur au barbotage du mélange gazeux contenant du CO_2 a pour conséquence presque immédiate la reprise des contractions toniques et l'installation d'un état de contracture maximale. De nouveau, le remplacement, à ce moment, de l'oxygène par un courant de mélange gazeux contenant du CO_2 , provoque le relâchement complet de l'organe. Cette expérience peut être répétée autant de fois qu'on le désire avec un résultat tout à fait similaire.

Il ressort donc de cet essai que l'anhydride carbonique, même lorsqu'il est présent dans un mélange gazeux contenant 80 % d'oxygène, est capable d'inhiber complètement l'effet d'une dose maximale ou supra-maximale de pitocine. Il s'agit bien d'un antagonisme de présence : dès que l'anhydride carbonique est déplacé par un courant d'oxygène ou même d'air, l'hormone présente dans la solution manifeste instantanément son action habituelle (*fig. 31*).

2° HISTAMINE :

Nous avons vu plus haut que l'histamine est une substance fortement utéro-stimulatrice chez le cobaye.

Nous allons étudier l'effet du CO_2 sur les propriétés ocytotiques de l'histamine.

Le protocole expérimental imaginé est très similaire au précédent et le taux d'anhydride carbonique, dans le mélange gazeux, varie entre 15 et 25 %.

A l'égard de l'histamine également, nous observons une action fortement inhibitrice du CO_2 . Ici encore, nous obtenons la suppression totale d'une contracture utérine obtenue par l'addition d'une dose maximale d'histamine. Comme dans le cas de la pitocine, l'action antagoniste du CO_2 est conditionnée uniquement par sa présence et son déplacement par un courant gazeux dépourvu de CO_2 fait réapparaître immédiatement l'action habituelle de l'histamine (*fig. 32*).

3° CHLORURE DE POTASSIUM :

Contrairement à ce qui se passe avec la pitocine et avec l'histamine, l'action du KCl est peu influencée par le CO_2 , aux concentrations utilisées plus haut.

Toutefois, en faisant barboter du CO_2 pur pendant une longue période, nous observons une certaine atténuation de la réponse de

l'organe au KCl. Nous pensons toutefois que cette action dépressive de concentrations très élevées de CO_2 est qualitativement différente de celle que nous observons avec les faibles concentrations mentionnées plus haut.

UTÉRUS DE LAPINE

Des essais similaires ont été menés avec l'utérus de lapine. Nous étudions successivement l'effet de l'anhydride carbonique sur la contraction de l'organe provoquée par la pitocine, l'adrénaline, le chlorure de potassium et aussi par la méthylergobasine et la spartéine.

1° PITOCINE :

La *figure 33* est un exemple typique de l'inhibition par l'anhydride carbonique des effets ocytotiques de la pitocine sur la corne utérine de lapine. L'action d'une dose sub-maximale de l'hormone qui se traduit par une contracture tonique et soutenue de l'organe, est abolie presque instantanément dès que le mélange gazeux contenant 25 % de CO_2 et 75 % d' O_2 a remplacé le courant d'oxygène pur. Il s'agit là encore d'un effet de présence entièrement réversible par le déplacement du CO_2 dissous par un courant d'oxygène pur ou d'air comprimé.

2° ADRÉNALINE :

L'utérus de lapine nous fournit l'occasion d'étudier le degré de spécificité de l'action inhibitrice du CO_2 car il réagit à l'adrénaline par une contraction tonique et intense qui est très similaire à celle provoquée par la pitocine. Or, comme le montre la *figure 34*, dans des conditions expérimentales identiques et dans des expériences réalisées sur la même préparation, la concentration de CO_2 qui abolit totalement l'effet de la pitocine n'affecte nullement l'action d'une concentration d'adrénaline choisie de manière à déterminer une contraction similaire (*fig. 35*).

3° CHLORURE DE POTASSIUM :

L'action du chlorure de potassium, comme celle de l'adrénaline, n'est pas affectée par le passage d'un courant gazeux contenant 25 % de CO_2 (*fig. 35*).

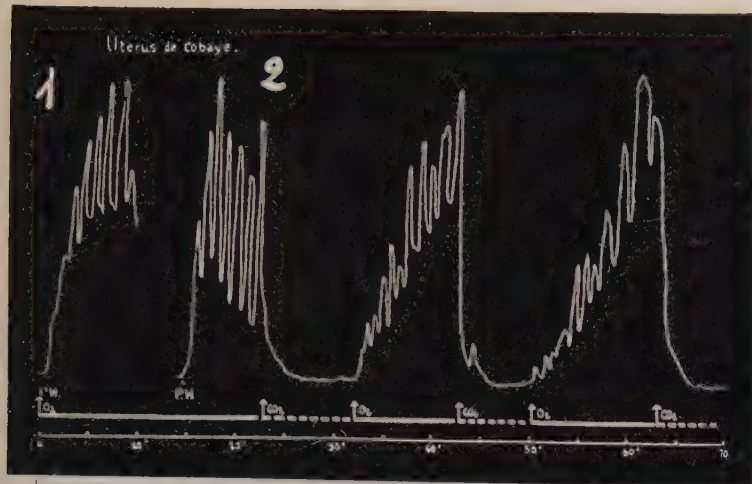


FIGURE 31

FIGURE 31 : Corne utérine isolée de cobaye pubère, non gravide.

Action de l'anhydride carbonique sur la contraction provoquée par la pitocine.

L'addition, en 1, de la pitocine, à la concentration 2×10^{-4} U.I., provoque une contraction de l'organe suivie de contractions rythmiques. Après lavage (en L), l'organe revient à l'état de repos.

Une nouvelle addition, en 2, de la même dose de l'hormone post-hypophysaire, produit la même réponse. Au moment où l'organe est stabilisé en hypertonie, on substitue (en CO_2) à l'oxygène un mélange gazeux contenant 25 % de CO_2 et 75 % d' O_2 : ceci amène presque immédiatement un relâchement complet de l'organe. La substitution (en O_2) de l'oxygène au courant gazeux contenant de l'anhydride carbonique, fait réapparaître presque immédiatement l'hypertonie et les contractions.

FIGURE 32 : Corne utérine isolée de cobaye pubère, non gravide.

Action de l'anhydride carbonique sur la contraction histaminique de la corne utérine. Deux additions successives d'histamine à la concentration 10^{-6} provoquent une réponse identique.

En CO_2 , on substitue à l'oxygène un mélange gazeux contenant 25 % de CO_2 + 75 % d' O_2 . L'action de l'histamine est abolie. Dès la substitution du courant d'oxygène au mélange gazeux, contenant de l'anhydride carbonique, la contraction histaminique réapparaît (à deux reprises). A la fin, en milieu oxygéné, l'effet de l'histamine est identique à celui enregistré au début de l'expérience.

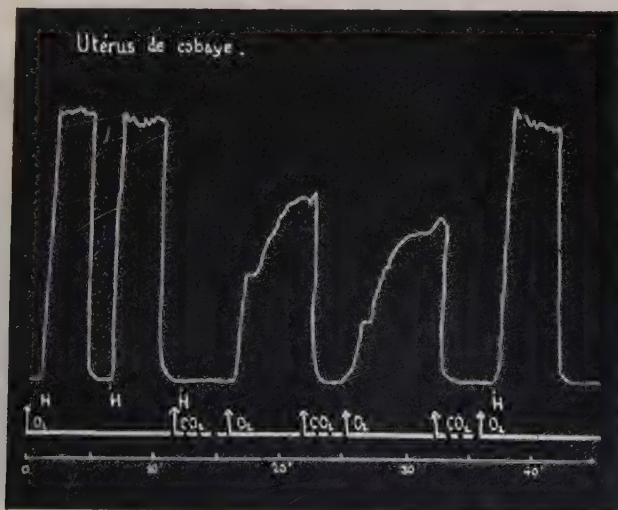


FIGURE 32

Uterus de Lapine.

1

2

PM

CO₂

0 10 20 30 40 50

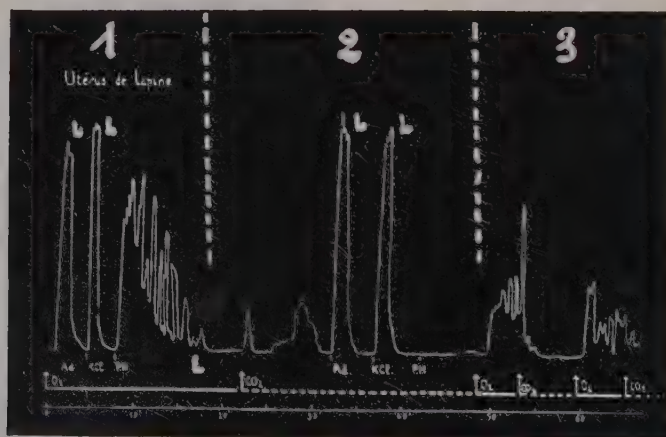
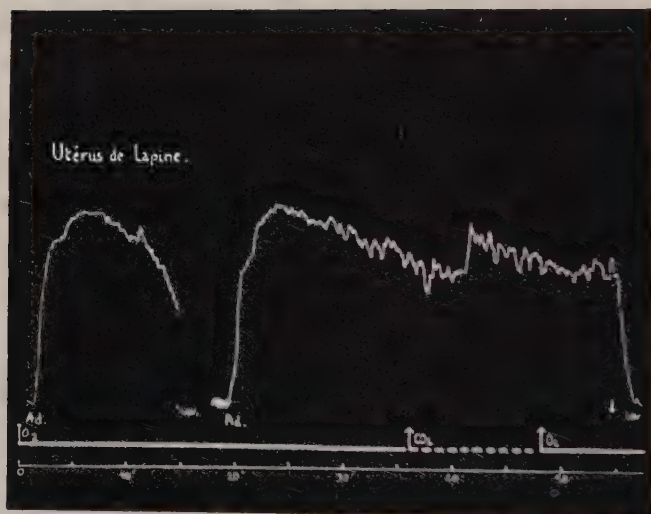
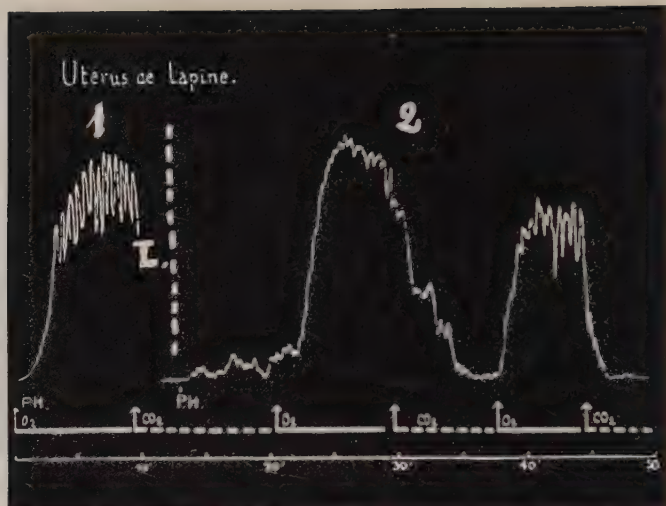


FIGURE 33 : Corne utérine isolée de lapine pubère, non gravide.

Inhibition de l'action utéro-contractile de la pitocine par l'anhydride carbonique.

En 1, effet de référence de la pitocine (*PH*) à la concentration 2×10^{-4} U.I. : hypertonie suivie de contractions rapides et répétées. La soustraction de l'hormone par lavage de l'organe avec du sérum de Tyrode pur (en *L*), ramène l'organe à l'état de repos.

En 2, on substitue au courant d'oxygène un mélange gazeux contenant 25 % de CO_2 et 75 % d' O_2 . En présence de CO_2 , l'addition de la pitocine (*PH*) à la même dose demeure sans effets. A ce moment, on rétablit le courant d'oxygène pur : instantanément la préparation se contracte sous l'effet de la pitocine présente.

Au moment où la préparation utérine demeure stabilisée en contracture, on substitue sans lavage un courant gazeux contenant 25 % de CO_2 au courant d'oxygène pur : il se produit quasi immédiatement un relâchement complet de la préparation. La répétition de cette manœuvre donne un résultat identique.

FIGURE 34 : Corne utérine isolée de lapine pubère, non gravide.

Absence d'action inhibitrice de l'anhydride carbonique sur la contraction utérine provoquée par l'adrénaline.

A gauche : contraction intense et durable de la corne utérine provoquée par l'addition d'adrénaline à la concentration de 5×10^{-6} .

Après soustraction de l'adrénaline par lavage avec du sérum de Tyrode pur, l'organe se relâche et revient à l'état de repos. Une nouvelle addition d'adrénaline à la même concentration produit un effet identique. Au moment où la préparation est stabilisée en contracture, on substitue (en CO_2) au courant d' O_2 un mélange gazeux contenant 75 % de O_2 et 25 % de CO_2 . La contracture de l'organe n'est pas affectée, ainsi que le prouve le rétablissement (en O_2) du courant d' O_2 pur.

Le lavage de la préparation avec du sérum de Tyrode pur fait cesser immédiatement la contracture de l'organe qui récupère son tonus de repos.

FIGURE 35 : Corne utérine isolée de lapine pubère, non gravide.

Action inhibitrice élective et réversible de l'anhydride carbonique sur la contraction utérine provoquée par la pitocine.

Ad : l'addition d'adrénaline, à la concentration de 10^{-6} , provoque une contraction submaximale de l'organe qui cède dès que la substance est soustraite par lavage.

PH : l'addition de pitocine, à la concentration de 2×10^{-4} U.I., produit une hypertonie suivie d'amples contractions persistantes qui cessent dès que l'hormone est soustraite par lavage.

CO_2 : courant gazeux contenant 25 % d'anhydride carbonique et 75 % d'oxygène.

O_2 : courant d'oxygène pur.

L : lavage de la préparation avec du sérum de Tyrode pur.

En 1, effets de référence produits successivement par l'adrénaline, le KCl et la pitocine.

En 2, on substitue à l'oxygène un courant gazeux contenant 25 % d'anhydride carbonique et 75 % d'oxygène. Les effets de l'adrénaline et du KCl sont inchangés, alors que l'action de la pitocine est entièrement abolie. Sans enlever l'hormone présente, on remplace, en 3, le courant gazeux contenant du CO_2 par l'oxygène pur : immédiatement la pitocine manifeste son action habituelle.

4° MÉTHYLERGOBASINE :

L'action de la méthylergobasine sur la corne utérine de lapine n'est pas influencée par le mélange gazeux renfermant 25 % de CO_2 . Si ce mélange contient 50 % de CO_2 , nous obtenons une diminution de l'hypertonie utérine. Enfin, sous CO_2 pur, l'action de la méthylergobasine est alors abolie. Cet effet est réversible par le déplacement du CO_2 pur par un courant d'oxygène pur (fig. 36).

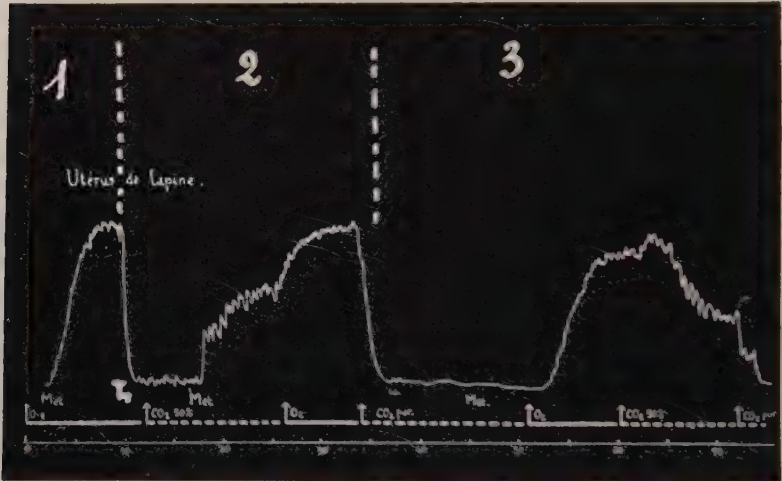


FIGURE 36 : Corne utérine de lapine pubère, non gravide.

Action de l'anhydride carbonique sur la contraction utérine provoquée par le tartrate de méthylergobasine.

En 1, contraction de référence provoquée par l'addition de la méthylergobasine à la concentration de 1×10^{-4} . Cette contraction cesse dès que l'alcaloïde est enlevé par lavage.

En 2, on substitue à l'oxygène un courant gazeux contenant 50 % de CO_2 et 50 % d'oxygène. (Il a été observé que le mélange gazeux contenant 25 % de CO_2 et 75 % d' O_2 n'affecte pas la réponse de la corne utérine à la méthylergobasine.) En présence de CO_2 à 50 %, l'addition de tartrate de méthylergobasine produit une hypertonie utérine qui est sensiblement moindre qu'en milieu d'oxygène pur. Le rétablissement du courant d'oxygène pur ramène l'hypertonie utérine à celle obtenue dans l'expérience témoin. Au moment où l'organe est stabilisé en contraction, on remplace le courant d'oxygène par un courant d'anhydride carbonique pur. Immédiatement, l'organe se relâche complètement.

En 3, en présence de CO_2 pur, le tartrate de méthylergobasine est sans effet sur l'utérus. Sans enlever l'alcaloïde présent, on substitue l'oxygène à l'anhydride carbonique pur : l'action habituelle de la méthylergobasine apparaît instantanément sous forme d'une hypertonie maximale. La substitution au courant d'oxygène pur d'un mélange gazeux contenant 50 % de CO_2 diminue l'hypertonie que, seul, l'anhydride carbonique pur fait cesser complètement.

5° SPARTÉINE :

L'action du sulfate de spartéine sur la corne utérine de lapine est influencée par l'anhydride carbonique de façon superposable à celle de la méthylergobasine (fig. 37).

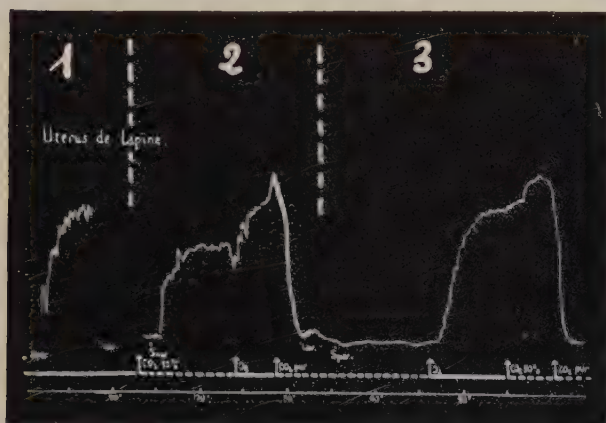


FIGURE 37 : Corne utérine isolée de lapine pubère et non gravide.

Action de l'anhydride carbonique sur l'hypertonie utérine provoquée par le sulfate de spartéine.

En 1, contraction de référence provoquée par l'addition de sulfate de spartéine à la concentration de 1×10^{-4} . Cette contraction cesse dès que l'alcaloïde est soustrait par lavage de la préparation avec du sérum de Tyrode pur.

En 2, on substitue au courant d'oxygène pur un mélange gazeux contenant 50 % de CO_2 et 50 % d' O_2 . Il a été constaté par ailleurs que le mélange gazeux contenant 25 % de CO_2 ne modifie pas l'action de la spartéine d'une manière significative. L'addition de la même dose de spartéine produit une contraction qui est toutefois moins intense. Le rétablissement du courant d'oxygène pur ramène petit à petit l'hypertonie utérine à celle obtenue dans l'expérience témoin. Au moment où l'organe est stabilisé en hypertonie, on remplace le courant d'oxygène par du CO_2 pur. Un relâchement complet de l'organe se produit quasi instantanément.

En 3, en présence du CO_2 , la spartéine reste sans effet sur l'utérus. Sans enlever l'alcaloïde présent, on substitue un courant d'oxygène au CO_2 pur : l'organe se contracte vigoureusement sous l'effet de la spartéine. La substitution d'un mélange gazeux contenant 50 % de CO_2 et 50 % d' O_2 ne peut modifier l'hypertonie spartéinique que, seul, le CO_2 pur fait cesser complètement.

UTÉRUS DE RATE

Nos essais ont été poursuivis avec l'utérus de rate.

1° PITOCINE :

Nous retrouvons avec l'utérus de rate, comme nous l'avons vu avec l'utérus de cobaye et l'utérus de la lapine, l'action sélective inhibitrice de l'anhydride carbonique.

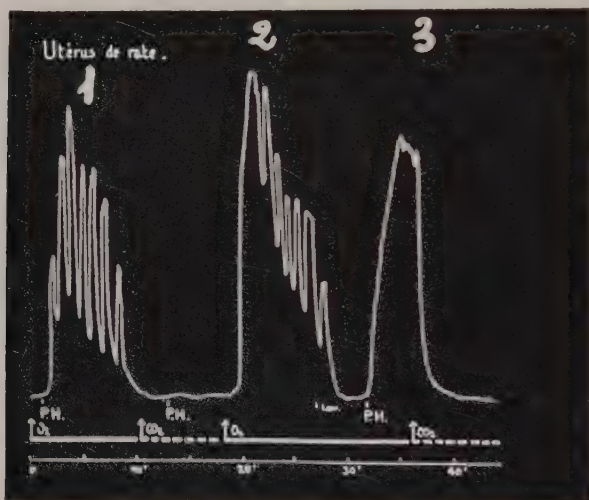


FIGURE 38 : Corne utérine isolée de rate pubère en période d'œstrus.

Action inhibitrice et réversible de l'anhydride carbonique sur l'hypertonie et les contractions provoquées par la pitocine.

En 1 : en milieu oxygéné, l'addition de la pitocine à 10^{-4} U.I. produit une hypertonie de l'organe suivie de contractions périodiques énergiques. Lorsque l'hormone est soustraite par lavage de la préparation avec du sérum de Tyrode pur, celle-ci revient à son tonus de repos.

En 2 : on substitue à l'oxygène un courant gazeux contenant 25 % de CO_2 et 75 % d' O_2 . L'addition de la pitocine à la même concentration demeure sans effet. Sans enlever l'hormone présente, on rétablit le courant d'oxygène pur : la contraction se produit presque immédiatement, vigoureuse et similaire en tout point à celle de la contraction témoin.

En 3 : en milieu oxygéné, on ajoute la même dose de pitocine : hypertonie immédiate et durable. Au moment où la préparation est stabilisée en hypertonie, on substitue un courant gazeux contenant 25 % d'anhydride à l'oxygène : le relâchement complet de l'organe s'ensuit quasi instantanément.

Là encore, un mélange gazeux contenant 25 % de CO_2 suffit à abolir l'action utéro-stimulatrice de la pitocine. Cet effet est immédiatement réversible et l'expérience peut être répétée autant de fois qu'on le désire (*fig. 38*).

2° MÉTHYLERGOBASINE ET SPARTÉINE :

Nous constatons, d'après nos expériences, que l'influence de l'anhydride carbonique sur l'action de ces deux produits sur l'utérus de la rate est absolument semblable à celle observée avec l'utérus de lapine.

* *

En résumé, l'influence de l'anhydride carbonique sur la réactivité à la pitocine et à l'histamine de l'utérus des diverses espèces animales étudiées est indiscutable. Cette action est immédiate, totale et réversible. Lorsqu'il s'agit de méthylergobasine ou de spartéine, l'action est beaucoup moins nette et plus lente. Il faut atteindre des concentrations de CO_2 plus élevées pour observer un effet moindre, cependant toujours réversible. Enfin, l'anhydride carbonique ne modifie par les réponses du muscle utérin à certaines substances telles que l'adrénaline et le chlorure de potassium.

C. — DISCUSSION DES RÉSULTATS

Quel est le mécanisme de l'action inhibitrice de l'anhydride carbonique ?

— L'effet inhibiteur spécifique de l'anhydride carbonique sur l'excitabilité des nerfs périphériques a déjà été démontré par LORENTE DE NO [31], MONNIER [38], CORABŒUF [8]. D'un autre côté, dès 1923, LOVATT-EVANS et UNDERHILL [32] ont montré que le CO_2 exerce une action inhibitrice sur les contractions provoquées par différentes substances sur l'intestin isolé. Plus tard, GARAN [17] a montré que l'activité de l'histamine sur l'intestin isolé de cobaye est fonction de la teneur en CO_2 et attribue cet effet à la formation entre l'histamine et le CO_2 d'un « carbamate » supposé inactif.

Les observations de GARAN ont été confirmées par KIESE [27] qui observe que le CO_2 diminue la réponse de l'intestin à l'histamine. Etudiant les relations entre le pH et l'activité de l'histamine, KIESE conclut que les changements de polarité de la molécule d'histamine par des modifications de pH ne peuvent pas expliquer de façon satisfaisante les faits observés.

— Comme nous l'avons dit, l'action du CO_2 s'exerce d'une manière quasi élective à l'égard de la pitocine et de l'histamine.

L'inhibition préférentielle par le CO_2 de l'action de l'histamine a été démontrée récemment par B.N. HALPERN [20] sur un autre organe : l'intestin isolé de cobaye. Il s'agit donc d'un effet d'ordre plus général.

Dans notre raisonnement sur le mécanisme d'action de l'anhydride carbonique, nous assimilons donc les résultats obtenus sur l'intestin isolé à ceux obtenus sur l'utérus, puisqu'ils sont strictement parallèles, sinon identiques. De ce fait, nous nous sommes crus autorisés à poursuivre certains essais particulièrement délicats, et de nature quantitative, sur l'intestin isolé de cobaye, dont les réactions sont plus régulières et surtout plus proportionnelles aux doses des substances pharmaco-dynamiques.

L'utérus, en raison de ses réactions plus irrégulières, n'a été utilisé que dans quelques essais pour confirmation.

— Pour apporter, s'il en était besoin, une preuve supplémentaire à la démonstration de l'effet électif du CO_2 sur l'action de la pitocine et de l'histamine, nous nous sommes attachés, dans une autre série d'expériences, à vérifier cet effet sur la stimulation électrique de l'intestin isolé de cobaye.

Nous réalisons l'excitation électrique de l'intestin isolé par la stimulation coaxiale suivant la technique décrite récemment par PATON et ses collaborateurs [42]. Cette méthode consiste à introduire l'électrode positive, constituée par un fil de platine de 5 cm environ, dans la lumière de l'intestin alors que l'électrode négative plonge, parallèle à la première, dans la solution de Tyrode.

Le montage de l'intestin lui-même est fait de la manière suivante : l'extrémité aborale coiffe l'orifice d'un tube en verre renflé à son extrémité et rempli tout entier d'une solution de Tyrode alors que l'extrémité orale, liée en bourse, est fixée à un levier inscripteur. Il faut s'arranger pour que la pression à l'intérieur de l'intestin soit faible et que le niveau de pression zéro se situe vers le milieu de la longueur de l'intestin. Les stimulations électriques sont produites à l'aide d'un appareil stimulateur électronique conçu par EAD [12]. Cet appareil, qui produit des courants rectangulaires, est construit de telle manière que la fréquence, la durée des stimulations ainsi que l'intensité du débit du courant peuvent varier d'une manière indépendante. Nous utilisons un courant de 20 volts et les stimulations d'une durée de 10 millisecondes sont répétées automatiquement toutes les dix secondes. Dans ces conditions, l'intestin réagit par une contraction unique sub-maximale suivie d'un relâchement très rapide.

Lorsqu'au cours des stimulations électriques de l'intestin isolé de cobaye, nous faisons agir des substances pharmaco-dynamiques stimulatrices, nous observons une élévation plus ou moins grande, suivant la dose employée, de la ligne de base sur laquelle se greffent les contractions provoquées par les « stimuli » électriques. Ces dernières sont d'autant plus faibles que l'hypertonie de l'organe produite par la substance pharmaco-dynamique est plus forte.

Le remplacement de l'oxygène par un mélange gazeux contenant 20 % d'anhydride carbonique et 80 % d'oxygène, détermine une légère diminution de la contraction de l'intestin provoquée par un stimulus électrique. L'action de l'histamine se trouve abolie alors que celle de l'acétylcholine est plutôt renforcée.

La substitution du mélange gazeux par de l'O₂ pur ou par de l'air comprimé restitue à l'organe sa réactivité normale.

Ainsi, dans ces conditions expérimentales, sous l'effet du CO₂, l'action contracturante de l'histamine sur l'intestin est abolie, l'action de l'acétylcholine exaltée et l'action du stimulus électrique à peine modifiée. Nous retrouvons donc de nouveau l'effet électif de l'anhydride carbonique sur la contraction histaminique de l'organe à muscle lisse.

CHAPITRE III

HYPOTHESE SUR LE MECANISME D'ACTION DE L'ANHYDRIDE CARBONIQUE SUR LA CONTRACTILITE DE LA MUSCULATURE LISSE

Le problème que nous tentons de résoudre est de savoir comment l'anhydride carbonique inhibe la réponse de la fibre musculaire lisse aux substances myostimulatrices. D'après les données actuellement admises, la pitocine, ainsi que l'histamine, agissent directement sur la fibre musculaire lisse.

La physiologie ne nous explique guère encore par quel mécanisme intime l'addition de la substance chimique déclenche la contraction. Nous pouvons admettre avec CLARK et GADDUM, que la substance chimique se combine avec certaines parties de la cellule musculaire, appelées « récepteurs », et que cette combinaison thermochimique est à l'origine d'une cascade de processus biochimiques qui déclenchent, d'une manière explosive, la contraction musculaire. Bien des données de cette hypothèse demeurent encore inconnues. En tous cas, pour qu'une substance soit capable de déclencher une réaction musculaire, il faut qu'elle ait un certain degré d'ionisation et il faut surtout qu'elle possède une affinité pour certains constituants de la surface cellulaire auxquels on donne ce nom de « récepteurs ».

L'anhydride carbonique peut agir de plusieurs manières : soit par anoxie relative, soit par modifications du pH du milieu, soit encore en interférant avec l'affinité de la substance chimique pour le substratum cellulaire spécialement sensible.

I. — L'ANOXIE

Si elle était en cause, elle provoquerait un affaiblissement de la réponse de la cellule à tout stimulus. Or, plusieurs raisons nous font écarter cette éventualité. D'une part, le degré d'inhibition de la con-

traction du muscle lisse est sélectif et préférentiel, avec l'acétylcholine, HALPERN observe même une exaltation de la sensibilité à un moment où l'effet de l'histamine est aboli. D'autre part, HALPERN [20] montre que si l'on déplace le CO_2 par un courant d'azote, c'est-à-dire en maintenant un état d'anoxie du milieu, la sensibilité de l'organe

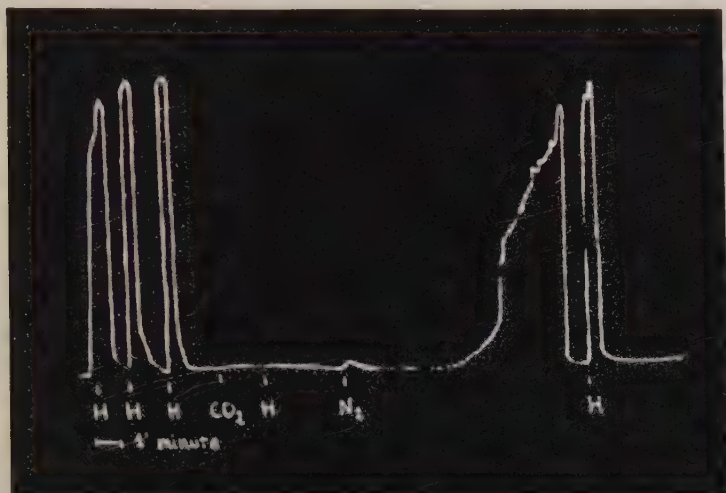


FIGURE 39 : Intestin isolé de cobaye

En H , addition trois fois répétée de la même dose d'histamine (5×10^{-3}) produit une contraction similaire de l'organe.

En CO_2 , substitution à l'oxygène d'un mélange gazeux contenant 75 % d' O_2 + 25 % de CO_2 . En présence de l'anhydride carbonique, l'addition ultérieure de la même dose d'histamine reste sans effet.

En N_2 , la substitution de l'azote au mélange gazeux fait réapparaître l'action de l'histamine.

En milieu azoté, l'effet de l'histamine sur l'intestin est similaire à celui obtenu en milieu oxygéné.

à l'histamine revient avec la même vélocité que lorsqu'on utilise de l'oxygène pur (fig. 39). Ce qui prouve bien que l'action inhibitrice de l'anhydride carbonique n'est pas due à un phénomène d'anoxie.

II. — ROLE DU pH

Il s'agit maintenant de savoir si l'inhibition de l'action de la pitocine et de l'histamine est liée à quelque action spécifique du CO_2 ou aux changements de pH qui se produisent parallèlement.

1° En effet, d'une part, les variations de la concentration en CO_2 de la solution de Tyrode modifient le pH du milieu. Ceci nous oblige à ouvrir ici une parenthèse d'ordre physico-chimique sur le pH : l'abaissement du pH de la solution de Tyrode dans laquelle on fait barboter de l'anhydride carbonique, dépend de la relation entre les concentrations en ions CO_3H^- et en molécules CO_3H_2 non dissociées, toutes les autres conditions : température, salinité, etc., restant constantes. On peut exprimer cette relation par la formule :

La valeur de pK à 37° étant : 6,31.

$$\text{pH} = \text{pK} + \log. \frac{(\text{CO}_3\text{H}^-)}{(\text{CO}_3\text{H}_2)}$$

Les modifications du pH, comme l'indique la formule, dépendent donc pratiquement uniquement de la concentration du milieu en ions CO_3H^- . Avec ces données, on peut établir théoriquement les corrélations entre les concentrations en anhydride carbonique barbotant dans la solution et l'abaissement du pH. On obtient une courbe qui a l'allure d'une droite, sauf pour les très faibles concentrations en CO_2 . Des contrôles expérimentaux, réalisés avec 3 concentrations différentes en CO_2 5 %, 20 % et 50 %, ont permis de vérifier l'accord entre les chiffres calculés et les chiffres obtenus, compte tenu de la faible différence de solubilité du CO_2 dans l'eau et dans la solution de Tyrode.

Il est évident, ainsi que nous venons de le montrer, que la dissolution du CO_2 dans le sérum de Tyrode, au cours du barbotage, est suivie d'un abaissement progressif du pH du milieu.

2° D'autre part, nous avons voulu vérifier quantitativement les modifications apportées par les variations de pH dues à des concentrations différentes de CO_2 , à la réactivité de l'intestin isolé à l'histamine.

Nous réalisons cette expérience par deux méthodes :

a) Tout d'abord, dans la première, nous déterminons à différentes concentrations de CO_2 , la hauteur de la contraction de l'intestin isolé de cobaye provoquée par une dose fixe d'histamine. Nous prenons comme hauteur étalon (100 %) celle de la concentration produite à $\text{pH} = 8,1$, et comme dose fixe d'histamine, la dose suffisante pour obtenir une contraction sub-maximale. Cette étude montre que la réactivité de l'intestin à l'histamine diminue proportionnellement à l'élévation de la concentration en CO_2 .

— Avec un mélange gazeux contenant 5 % de CO_2 et 95 % d' O_2 , le pH de la solution tombe à 7,3 et l'action de l'histamine est diminuée environ de 50 % par rapport à $\text{pH} = 8,1$.

— Avec un mélange gazeux contenant 20 % de CO_2 et 80 % d' O_2 , le pH est de 6,8 et la diminution de la réponse à l'histamine est de 80 %.

— A pH inférieur à 6,8, l'activité histaminique est si faible que nous ne pouvons la mesurer.

b) Nous nous sommes alors adressés à la deuxième méthode : elle consiste à déterminer la dose d'histamine qui produit la même réponse de l'intestin isolé à différentes concentrations de CO_2 , c'est-à-dire à pH variable.

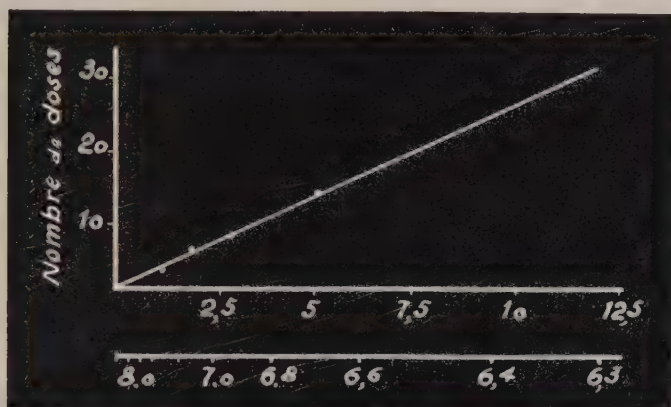


FIGURE 40

Doses d'histamine produisant la même réponse de la préparation d'intestin isolé de cobaye à des concentrations variables de CO_2 dans une solution normale de Tyrode

La figure 40 montre que la variation des doses d'histamine donnant la même réponse en fonction des différentes concentrations de CO_2 se traduit par une ligne droite. Comme les quantités d'histamine nécessaires pour produire un même effet ne sont que la traduction de son activité, nous pouvons en déduire que cette activité est inversement proportionnelle à la concentration de CO_2 .

3° Quel est donc le rôle du pH ? L'hypothèse la plus évidente est que l'effet du CO_2 sur l'activité de l'histamine et de la pitocine est lié à cet abaissement du pH. Mais il importe de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

Nous nous sommes heurtés ici à des difficultés considérables.

L'anhydride carbonique, par ses propriétés physiques de solubilité et de volatilité, par ses capacités de se combiner et de se dissocier avec le tampon carbonaté, par son innocuité à l'égard des cellules vivantes, est l'agent idéal pour abaisser d'une manière réversible le pH du milieu de survie sans compromettre les propriétés physiologiques vitales de l'organe.

Nous avons fait de multiples tentatives pour obtenir des abaissements de pH à l'aide d'acides forts, en présence ou non de bicarbonate de soude.

Malheureusement, la destruction du tampon bicarbonaté entraîne immédiatement un fonctionnement irrégulier et défectueux de la préparation qui très rapidement devient inutilisable.

Après avoir essayé d'autres systèmes tampons qui se sont avérés incompatibles avec notre expérimentation, nous avons finalement trouvé que le tampon acide maléique - maléate de soude permet d'obtenir les modifications voulues du pH sans trop affecter le fonctionnement et la sensibilité de la préparation.

Voici la technique que nous adoptons : nous préparons une solution saline de Tyrode, exempte de bicarbonate de soude, à laquelle nous ajoutons 6 millimols (690 mg/l) d'acide maléique. A cette solution qui a un pH de 2,45, nous ajoutons des quantités variables de NaOH/N afin d'obtenir le pH désiré.

Nos expériences sont réalisées aussi bien sur l'intestin isolé de cobaye que sur l'utérus de lapine, et les résultats obtenus sont tout à fait similaires. Ainsi, sur la corne utérine isolée de lapine, comme le montre la *figure 41*, l'abaissement du pH ne suffit nullement pour obtenir l'abolition de l'action de la pitocine. Voici les détails de cette expérience que nous considérons comme cruciale :

Nous motons la corne utérine de lapine dans une solution de Tyrode normale dont le pH est de 8,1. La sensibilité de l'organe est explorée avec une dose d'adrénaline et de pitocine qui produisent une contraction non maximale. La substitution à l'O₂ pur du mélange gazeux contenant 20 % de CO₂ et 80 % d'O₂ provoque après quelques minutes de barbotage, un abaissement du pH de la solution de Tyrode à 6,9. Dans ces conditions, l'action de l'adrénaline demeure inchangée alors que celle de la pitocine est abolie. Ceci étant établi, nous remplaçons la solution normale de Tyrode par une solution similaire, mais où nous substituons au bicarbonate de soude un tampon acide maléique - maléate de soude. Le pH de la deuxième solution au tampon maléaté est de 8,1. Dans ce nouveau milieu, l'organe isolé conserve son fonctionnement physiologique et ses réponses à l'action

de l'adrénaline et de la pitocine sont même légèrement exaltées. Nous ajoutons alors une quantité d'acide maléique suffisante pour permettre d'abaisser le pH de cette solution à $6,9 (\pm 0,05)$. Dans ces conditions, les effets de l'adrénaline et de la pitocine demeurent à peu près identiques à ceux obtenus avec une solution normale de Tyrode, c'est-à-dire à un pH de 8,1.

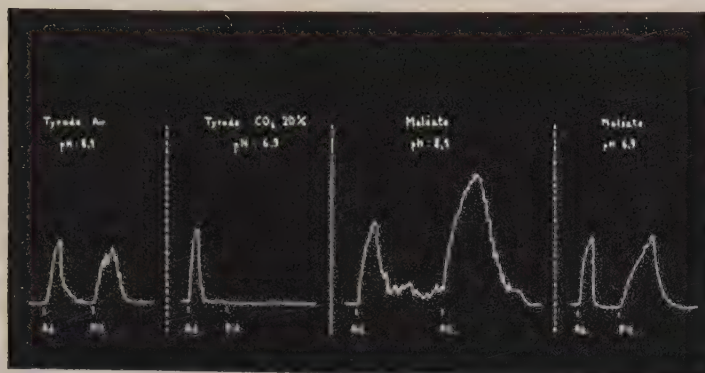


FIGURE 41 : Préparation d'une corne utérine isolée de lapine.

En 1 et 2 : dans une solution de Tyrode (tampon NaHCO_3 1 g/l).

En 3 et 4 : dans une solution de Tyrode tamponnée avec acide maléique - maléate de soude.

- En 1, effets d'une dose standard d'adrénaline (2×10^{-6}) et de pitocine 2×10^{-4} U.I. dans une solution normale de Tyrode oxygénée par de l'oxygène pur.
- En 2, un mélange gazeux contenant 80 % d' O_2 et 20 % de CO_2 est substitué à l'oxygène et le pH tombe à 6,9. On note la même réponse à l'adrénaline, mais une absence de réponse pour la pitocine.
- En 3, dans la solution de Tyrode tamponnée avec de l'acide maléique - maléate de soude ; mêmes effets de l'adrénaline et de la pitocine.
- En 4, le pH de la solution de Tyrode est abaissé à 6,9 par changement des constituants du tampon (acide maléique, maléate de soude), tandis que le milieu est oxygéné avec 100 % d' O_2 , et les effets des mêmes doses d'adrénaline et de pitocine sont conservés.

L'abolition de la réponse de la corne utérine à la pitocine qui est provoquée par l'anhydride carbonique n'est donc pas la conséquence d'une modification du pH mais est liée à la présence simultanée de l'anhydride carbonique.

— Nous avons réalisé avec l'histamine des expériences similaires sur l'intestin isolé de cobaye et nous avons constaté que l'inhibition

de l'action stimulatrice de l'histamine qui se produit sous l'effet de l'anhydride carbonique à un pH 6,9, n'a pas lieu dans la solution au tampon maléaté au même pH.

— Nous retrouvons ainsi l'analogie des effets de la pitocine et de l'histamine sur deux préparations à muscles lisses tout à fait distinctes, ce qui permet de supposer un mécanisme d'inhibition identique.

— III —

Cette étude nous a permis de démontrer que l'anhydride carbonique n'agit ni par anoxie relative ni par modifications du pH du milieu.

Nous sommes donc en droit de soulever l'hypothèse d'une interférence du CO_2 avec l'affinité de la substance chimique pour le substratum cellulaire.

CHAPITRE IV

CONSIDERATIONS CLINIQUES ET PRATIQUES A LA LUMIERE DES FAITS EXPERIMENTAUX

Le passage de l'expérimentation à la clinique constitue toujours un écueil difficile à franchir ; dans bien des cas l'expérimentation ne justifie pas son application directe en pratique humaine et c'est le cas bien plus encore dans d'autres circonstances pour le phénomène que nous étudions. D'une façon grossière, il nous est apparu que l'élévation du taux de l'anhydride carbonique constitue pour l'utérus en contraction, un facteur de réduction de ses capacités contractiles ; qu'à l'inverse, l'élévation du taux d'oxygène renforce la contraction utérine et en particulier, accroît dans des proportions notables l'effet de substances ocytociques diverses du type de celles qui sont couramment employées dans la pratique obstétricale par les accoucheurs, mais aussi par les sages-femmes. Ce phénomène n'a été envisagé par nous que dans son aspect fondamental c'est-à-dire isolé : doit-il et peut-il être pris en considération pour formuler une technique de conduite des accouchements la plus favorable aux mères et aux enfants ? En d'autres termes, l'emploi méthodique d'une oxygénation materno-fœtale peut-il contribuer, au cours des accouchements naturels ou déclenchés, spontanés ou dirigés par des médications, à fournir à l'accoucheur un moyen d'action sur le rythme, l'efficacité des contractions utérines en même temps que lui permettre de commander dans une certaine mesure l'apport oxygéné au fœtus. A priori, nous nous trouvons devant un fait paradoxal puisque le phénomène expérimental pur conduirait à penser qu'une augmentation de l'apport oxygéné conduit à renforcer l'activité contractile mais en même temps à compromettre l'apport oxygéné au fœtus en raison précisément du renforcement en intensité, en durée et en précipitation des contractions de l'utérus en travail.

Avant de tenter une ébauche des directives que nous croyons légitime de formuler concernant l'oxygénation de la femme en travail, rappelons le rôle de l'oxygène pendant l'accouchement au double point de vue de la physiologie des contractions utérines et de celle de la

respiration du fœtus *in utero*. Nous pouvons emprunter des informations à deux sources principales : pour les premières les travaux de PIGEAUD et NOTTER [41], pour les secondes le rapport de MM. CANNON, GUILHEM et MAYER [7] sur l'anoxie ainsi que les travaux de WOOKER et MINKOWSKI sur les variations spontanées et artificielles de la teneur en anhydride carbonique du sang fœtal au cours d'accouchements à terme, pré ou post-matures.

I. — BESOINS EN OXYGÈNE AU COURS DU TRAVAIL

Les besoins et la consommation en oxygène au cours du travail sont fondamentalement différents de ceux qui existent dans l'organisme de la femme gravide avant le début des contractions utérines : ils sont multiples et sont relatifs à la fois au fœtus et à la mère. Nous ne considérons pas ici les besoins particuliers du fœtus dont les conditions d'oxygénation sont bien particulières : on sait quel est l'état d'hypoxie fœtale contemporain de la fin de la grossesse, témoigné par les modifications biochimiques de la teneur en oxygène et en anhydride carbonique respectivement dans le sang des lacs maternels et la circulation villositaire. On sait aussi que la polyglobulie fœtale et la charge spécialement élevée de l'hémoglobine fœtale constituent pour le fœtus un facteur de protection en lui assurant une réserve d'oxygène susceptible de compenser les chutes physiologiques ou accidentelles de concentration en oxygène dans le système circulatoire funiculaire au cours du travail et pendant les contractions utérines. Les appréciations du besoin en oxygène du fœtus sont très difficiles d'autant qu'elles varient selon la maturation réelle de ce dernier, le degré de sénescence placentaire particulier à chaque grossesse au moment du travail, enfin le caractère strictement physiologique de chaque cas à considérer ou l'intervention éventuelle d'un état dysgravidique. On peut accepter en la considérant comme très approximative et susceptible de variations considérables, l'appréciation faite par C. SMITH selon laquelle les besoins normaux en oxygène du fœtus à terme normal au cours du travail, seraient de l'ordre de 7 cm^3 par minute et par kg : soit de l'ordre de 20 cm^3 pour un fœtus d'un poids moyen de 3.000 g.

Mais c'est surtout aux besoins particuliers de la mère que nous désirons nous attacher : il apparaît comme probable que la teneur du sang en oxygène et en anhydride carbonique intervient à la fois dans le déterminisme du travail, dans la mécanique biochimique et cinétique des contractions utérines et offre par ailleurs des différences

selon qu'on considère la période de dilatation et la période d'expulsion au cours de laquelle les phénomènes d'ischémie alternante due aux contractions utérines s'associent aux effets des efforts volontaires exercés par la patiente. Concernant le déterminisme du travail, l'expérimentation n'a pas démontré l'hypothèse formulée depuis longtemps par BROWN-SEQUARD selon laquelle l'augmentation du taux de l'anhydride carbonique dans le sang maternel constituait le *primum movens* de la contraction utérine du travail normal : il s'agit là d'une conception périmée exprimée à une période où les notions sur la physiologie de l'appareil génital et de l'équilibre hormonal de la grossesse, en particulier à terme, était d'ordre rudimentaire ; on peut toutefois retenir à cet égard, les travaux récents dont REYNOLDS a fait, dans son ouvrage sur la physiologie de l'utérus, une revue et une révision pleines d'intérêt. Les modifications anatomiques, topographiques, histocytologiques intéressant le système vasculaire musculaire de l'utérus, artériel et veineux et par ailleurs les notions actuellement connues sur le flux utérin (Uterine Flow) doivent évidemment être prises en considération si l'on porte son attention sur les besoins en oxygène et la consommation d'oxygène de l'utérus à partir du moment où il entre en contraction. Ainsi que l'exprime REYNOLDS, il n'est pas possible de distinguer dans ce processus, d'une façon absolue, les conditions physiologiques observables dans l'utérus gravide qui se contracte spontanément et normalement (contractions de BRAXTON-HICKS) et les contractions contemporaines du travail, même à son début.

En dehors des phénomènes préparatoires liés au processus de prolifération progestative intéressant autant le système vasculaire que l'appareil musculaire de l'utérus, on doit considérer dans ce processus complexe aussi bien la modification hydro-statique de l'utérus (transformation sphéroïde), les changements morphologiques de la circulation (vaisseaux tortueux) que l'aspect dynamique du phénomène : à cet égard, particulier, l'augmentation de l'ordre de 15 % de la masse sanguine à la fin de la grossesse, les changements du débit cardiaque que certains évaluent jusqu'à une survalue de 85 % ; enfin les changements de répartition dans le débit localisé du sang pour la région pelvienne (Uterine Flow) constituent déjà des facteurs qui importent dans l'appréciation du besoin particulier en oxygène de l'utérus gravide à terme et en contraction ; au surplus, intervient également le processus de tension artérielle localisée puisqu'il a été démontré que les tensions artérielles et veineuses dans le secteur génital de l'utérus à terme, diffèrent des valeurs mesurées pour la pression artérielle et veineuse périphérique dans le même organisme. Enfin, la valeur de la pression intra-ovulaire (liée à la morphologie, au volume du fœtus

ainsi qu'au volume et à la tension propres du liquide amniotique susceptibles, comme on le sait, de subir des variations permanentes) constitue également un facteur qui apporte plus de difficultés encore dans l'appréciation de ce besoin particulier du myomètre en oxygène dont le caractère dominant est certainement sa permanente labilité.

Les travaux de WOODBURY, HAMILTON et TORPIN ont certes essayé d'apporter une appréciation chiffrée des variations de la pression artérielle intra-utérine pendant le travail et dès le début de celui-ci et partant de la consommation d'oxygène ; on peut admettre que les mesures faites tant en ce qui concerne les pressions supportées par la paroi utérine que les pressions endo-vasculaires sont dans des limites trop approximatives pour constituer un élément valable dans la mesure du besoin en oxygène du myomètre gravide en contraction. REYNOLDS a tenté d'ébaucher une description de ce qu'il appelle la respiration utérine en prenant comme matériel d'expérimentation l'utérus isolé de la rate, de la souris et de la truie en des phases physiologiques variées du cycle œstral ; par comparaison à ce qu'elle est chez ces animaux à l'état gravide. En dehors des variations qui paraissent être en rapport avec l'activité hormonale et en particulier la surcharge progestérone, l'auteur paraît attacher une signification particulière pour ce qui est de la consommation en oxygène, au processus de distension mécanique de l'utérus ; il estime très probable que les tissus doivent souffrir d'un besoin oxygéné du fait et proportionnellement au degré de distension de la paroi utérine. Il fait une analogie entre ce processus physiologique et ce qui paraît se passer pour l'intestin soumis à des expérimentations identiques. Au surplus les variations de la respiration utérine lui semblent également liées à l'imprégnation œstrogénique : ce phénomène lui paraissant démontré par les expérimentations sur le muscle isolé ainsi que par les phénomènes de vaso-dilatation contemporains de l'activité œstrogène sur le tissu du myomètre. Le processus est certes complexe car il faut faire intervenir l'activité du système glycogénique myométrial, les phénomènes et le rôle de certains systèmes d'oxydo-réduction en rapport avec la stimulation de l'innervation du système sympathique et parasympathique : modifications de réactivité contractile selon les variations de pH du liquide perfusé, lorsque ce dernier est chargé en épinéphrine par exemple et variations également selon les modifications de concentration de l'ion Hydroxyl dans le liquide de perfusion.

Tout ce processus complexe est encore rendu plus obscur par l'intervention du processus du triphosphate-adényl-actomyosine auquel CSAPO a apporté, comme on le sait, une attention particulière et a démontré les relations entre l'intervention de l'actomyosine et les changements de consommation oxygénée.

Reste enfin l'intervention de l'action coordinatrice du système nerveux tant central que périphérique et du rôle joué par les « organes récepteurs » reconnus histologiquement ou cytologiquement dans le myomètre, aussi bien anciennement reconnus par KAIFFER et KREIS : c'est à leur propos qu'on doit considérer aussi le rôle des transmetteurs (acétyl-choline et adrénaline) dans la labilité permanente de la circulation endométriale et partant de celle des besoins et de la consommation en oxygène au cours du travail. Certes, il est un moyen empirique d'apprécier ces besoins en oxygène et leur satisfaction : nous faisons évidemment allusion à la condition du fœtus au cours du travail et à sa naissance ; c'est ce que M. MAYER a précisément pris comme critérium d'appréciation de la qualité fonctionnelle des accouchements, selon les différentes techniques d'accouchement utilisées (accouchements spontanés et accouchements naturels ou sans douleurs d'une part ; accouchements avec artifices médicamenteux d'ordre varié — ocytociques et utéro-sédatifs), c'est ce qu'on a pu lire dans le travail de M. MAYER et VARIN au Congrès de Bruxelles en 1955, reproduit plus tard dans d'autres publications. Certes, cette appréciation empirique et à posteriori ne mérite pas d'entrer dans un travail prétendument scientifique mais on peut se référer à cet égard à l'opinion exprimée par REYNOLDS dans la conclusion de son ouvrage si fourni en documentation précise et serrée lorsque, citant HIPPOCRATE, il conclut son livre par les lignes très sages suivantes :

« Cette vue la plus ancienne de toutes possède mieux que toute autre un élément de vérité puisqu'il apparaît que les conceptions physiologiques qui conditionnent le processus d'expulsion du produit de conception, sont également celles qui peuvent assurer ou troubler l'apport nutritif du fœtus. Les effets (déclenchements inopportuns du travail et nutrition insuffisante de l'embryon et du fœtus) constituent ainsi le résultat de causes banales plutôt qu'un élément causal dans un processus pathologique. »

Sans sacrifier à une vue abstraite et philosophique de la physiologie du travail, on peut toutefois accepter le dogme selon lequel les besoins en oxygène de l'utérus et partant du fœtus sont augmentés dès le début du travail par un processus en rapport direct avec ce dernier : il n'est pas besoin de se baser sur des appréciations chiffrées comme VIDELOUND a essayé de le faire en appréciant à 20 litres par heure au début du travail le besoin en oxygène pour la mère (augmenté selon lui de 6 litres par heure par comparaison avec la femme non enceinte) pour estimer que le besoin en oxygène du myomètre même et du fœtus sont notablement augmentés. NOTTER a essayé sans s'encombrer de considérations théoriques d'apprécier empiriquement les modifications de la ventilation pulmonaire, témoin certes approximatif

mais valable du surplus d'oxygène absorbé par la femme en travail. Par la méthode du circuit ouvert, il a calculé que le débit respiratoire de la parturiente est de 525 litres par heure au début du travail, contre 420 litres chez la femme non enceinte.

Il y a, dans l'ensemble, nécessité en début de travail de 8 à 10 litres/minute d'air pur pour une ventilation correcte chez une parturiente, et durant l'expulsion jusqu'à 20 litres/minute.

Or, il a étudié récemment avec CIER et FERRAND la concentration en oxygène des salles de travail pourtant bien aérées de la clinique obstétricale (Hôpital E. Herriot). Il a ainsi déterminé qu'au bout de une à trois heures dans une salle isolée de 150 m³ insonorisée, l'air ambiant avait une baisse de concentration d'oxygène de 2 à 2,5 % par rapport à l'air atmosphérique, soit 18 % de concentration en oxygène.

La parturiente est donc, dans ce cas, dans l'obligation d'accroître encore sa ventilation pulmonaire pour satisfaire à ses besoins d'oxygène. Il semble donc utile de prévoir pour la parturiente, soit une suroxygénation naturelle au prix d'une préparation physiothérapique respiratoire, soit une oxygénothérapie artificielle.

Nous ne sommes pas certains que cette appréciation empirique du besoin en oxygène constitue une démonstration réelle de l'accroissement, du besoin en oxygène du myomètre en travail, mais on peut accepter la proposition émise par NOTTER comme conforme au fait expérimental pur qui se dégage des recherches exposées plus haut. C'est pourquoi nous considérons que notre modeste contribution apporte un argument supplémentaire à une attitude clinique raisonnable et efficace, consistant dans l'adoption d'une suroxygénation materno-fœtale systématisée. Pour notre part, à la Maternité de l'Hôpital Saint-Antoine, nous la concevons de la façon suivante :

II. — PRINCIPES DE L'OXYGÉNATION MATERNO-FŒTALE AU COURS DE LA GROSSESSE DU TRAVAIL ET DE LA DÉLIVRANCE

A) L'OXYGÉNOTHERAPIE MATERNO-FŒTALE PENDANT LA GROSSESSE

Son indication correspond aux états par lesquels le fœtus peut être frappé d'anoxie anoxique : en d'autres termes, il s'agit de certaines circonstances pathologiques aboutissant au fait que le stock

d'oxygène susceptible d'effectuer la traversée du chorion villositaire pour passer à la circulation fœtale, est rendu insuffisant. Ces états peuvent relever, comme on le sait, soit d'affections maternelles, soit d'accidents intéressant le placenta.

1° ANOXIE ANOXIQUE D'ORIGINE MATERNELLE

a) *Les insuffisances respiratoires et circulatoires maternelles :*

Dans ce cas, la souffrance fœtale provient en même temps de l'insuffisance en apport oxygéné du sang maternel artériel et de la gêne circulatoire de retour. L'hypoxie critique physiologique du fœtus *in utero* passe à un état d'anoxie pathologique susceptible d'amener la mort *in utero* avant même le début du travail. Cet état s'aggrave encore de l'insuffisance d'hématose maternelle qui aboutit souvent à une entrée prématurée en travail. Dans ces circonstances, le traitement comporte certes toute la thérapeutique médicale imposée par les faits, mais aussi une oxygénothérapie destinée à la fois à la mère et à l'enfant : nous recommandons dans ce cas des séances d'oxygénation pratiquées avec un masque non hermétique du type de l'appareil de NOTTER. Ce dispositif permet d'éliminer une irritation péri-bucco-nasale, souvent génératrice chez ces patientes de réflexes fâcheux et même dangereux, mais surtout il permet des séances prolongées d'oxygénation, humidifiée par des aérosols chargés en antibiotiques. Même lorsque la pré-asphyxie maternelle n'est pas critique, nous recommandons de procéder à l'oxygénothérapie à raison de six applications par jour de veille, d'une demi-heure chaque fois, sous un débit de 8 litres, séparées par des intervalles d'une heure, une heure et demie. Autant que faire se peut, nous recommandons aussi une ou deux séances nocturnes si la patiente est éveillée.

b) *Les anémies hyperchromes :*

Elles relèvent de la thérapeutique classique anti-anémique avec transfusion, celle-ci doit être combinée avec des séances d'oxygénothérapie faites dans des conditions analogues à ce qui a été indiqué précédemment.

2° LES HÉMORRAGIES D'ORIGINE PLACENTAIRE

a) *Les insertions vicieuses du placenta :*

Au cas d'hémorragie sans début de travail ayant abouti à la décision de temporiser, nous recommandons d'associer au traitement obstétrical (repos, station au lit inversée) et au traitement médical (analeptiques, transfusions répétées et médications anti-anémiques), une

oxygénothérapie pratiquée de façon un peu différente que dans les insuffisances cardio-pulmonaires. Nous recommandons, dans ces cas, des inhalations plus courtes mais plus fréquentes d'un quart d'heure par heure, 8 à 10 fois par vingt-quatre heures ; dans ces cas, on peut utiliser sans inconvénient les appareils à inhalation directe, soit par un double tube narinaire, soit masque banal à fixation élastique.

L'oxygène permet surtout de prolonger une temporisation favorable à la survie de l'enfant et d'obtenir ainsi un nouveau-né moins prématuré et plus résistant. Mais cette attitude n'est légitime qu'à la condition de procéder à un contrôle très sévère et régulier de la condition du fœtus *in utero* par des auscultations pratiquées quatre fois par jour et l'interrogatoire précis et régulier des patientes afin de connaître si celles-ci éprouvent de façon nette une modification des sensations des mouvements intra-utérins du fœtus, ou bien des mouvements brusques inusités ou inconnus jusqu'alors, ou une réduction de fréquence ou d'énergie de ces mouvements : ces deux signes ont une importance qu'il ne convient pas de négliger ; ils indiquent de façon très probable un trouble profond de l'hémo-dynamique fœtale dont l'origine est une anoxie *in utero*, que celle-ci soit due à l'anémie maternelle préexistante ou un décollement partiel de la zone placentaire contemporain et générateur des hémorragies qui constituent le syndrome des accidents d'insertion basse du placenta au cours de la grossesse.

b) Hémorragies rétro-placentaires :

Il est classique d'admettre que l'hémorragie rétro-placentaire authentique constitue un accident brutal à l'égard duquel l'obstétricien est désarmé, puisqu'en dehors de l'état pathologique qui est à l'origine de ce décollement, celui-ci crée un état d'anoxie brutale auquel il n'est pas de recours thérapeutique en raison de son caractère subit, intense, aboutissant rapidement à la mort *in utero*. Ceci est exact pour les grands décollements placentaires constituant des hématomes volumineux réduisant à une fraction très réduite le champ d'hématose placentaire ; mais encore il est indiscutablement des cas dans lesquels le clinicien peut reconnaître un hématome rétro-placentaire en constitution alors que l'enfant est encore vivant : ceci conduit à une indication d'opération césarienne faite évidemment dans des conditions de célérité, ce qui n'est réalisable pratiquement que lorsque l'affection frappe des patientes déjà hospitalisées. Au surplus, il est des décollements placentaires limités qui peuvent être reconnus par les signes cliniques et réels de ce syndrome : douleur brutale et localisée, la zone de sensibilité exquise limitée dans l'utérus, où la contracture n'est ni certainement généralisée, ni toujours susceptible

de cacher le secteur particulier du décollement. L'indication thérapeutique qui résulte de ces états est très difficile à porter, soit que l'on penche vers la thérapeutique médicale basée essentiellement sur l'emploi des ganglioplégiques, soit l'action chirurgicale ; de toute façon, dans ces circonstances, l'oxygénothérapie permanente constitue une mesure thérapeutique à instituer immédiatement dès le soupçon d'un décollement placentaire important ou réduit. Elle doit s'associer à un contrôle de l'équilibre tensionnel et en particulier à une action médicamenteuse destinée à éviter que l'administration continue d'oxygène ne s'accompagne, comme cela peut être le cas, d'une élévation de la tension artérielle. L'usage combiné de l'oxygénothérapie et des ganglioplégiques trouve là son indication valable.

3° LES ALTÉRATIONS PROPRES AU PLACENTA

a) *Les dysgravidies hypertensives et albuminuriques :*

Même lorsqu'il n'existe pas de signe de souffrance fœtale et *a fortiori* de symptômes d'hémorragie rétro-placentaire, il importe d'agir comme si l'on était assuré qu'un secteur plus ou moins étendu du champ d'hématose placentaire est oblitéré par un processus d'infarctissement : dans ces conditions, toute la thérapeutique prophylactique des accidents de dysgravidie (repos, diète, diététique, etc.) doit être associée à une oxygénothérapie faite à raison d'un quart d'heure par heure à cinq ou six reprises dans la journée et ceci pendant toute la durée de la grossesse à partir de laquelle des signes sérieux de dysgravidie du troisième trimestre ont été constatés.

b) *Les iso-immunisations :*

Au cas d'iso-immunisation anti-Rhésus et chez les patientes dont l'histoire clinique et biologique permet de considérer la grossesse en cours comme susceptible d'apporter au fœtus *in utero* des troubles pathologiques graves, il est de multiples raisons de procéder à une oxygénothérapie systématique pendant la grossesse avant tout début de travail ou de déclenchement de celui-ci. La première raison est d'ordre fœtale car l'enfant sensibilisé est spécialement exposé à l'anoxie et à une anoxie particulièrement sévère pour des raisons multiples : début du processus pathologique à un stade souvent éloigné du terme, anémie par hémolyse, altération du pouvoir de fixation de l'oxygène par l'hémoglobine fœtale ; enfin et surtout altération des phénomènes de passage à travers les capillaires tenant aussi bien aux modifications de l'équilibre ionique du sang fœtal qu'à la fragilité des membranes capillaires particulière à ce type d'enfant. Mais il est une

autre raison pour laquelle il convient de redouter l'anoxie *in utero* chez les fœtus appartenant à cet état pathologique : la fréquence particulière de l'association et l'existence de signes de dysgravidie ; il est possible que le lien entre ces deux états soit représenté par des altérations particulières du placenta (X. CAMENEN) ; il n'est pas possible de trouver ni même d'envisager une explication pathogénique de cette association, mais l'analyse méthodique d'observation permanente du Centre Rhésus de la Maternité de l'Hôpital Saint-Antoine nous permet d'apporter une affirmation à cette hypothèse. L'anoxie dont le fœtus souffre pour toutes les raisons énumérées ci-dessus, aboutit à des troubles de l'hémo-dynamique fœtale dont les premières manifestations sont les modifications des battements cardiaques et un changement dans le rythme, la fréquence, l'intensité des mouvements actifs ; tout ce qui a été dit plus haut au sujet de l'importance qu'il y a lieu d'attribuer à ces deux symptômes et de la nécessité de procéder en pareil cas à l'observation quadri-quotidienne des bruits du cœur fœtaux et à une enquête soigneuse répétée quotidiennement de l'appréciation des mouvements actifs intra-utérins, prend toute sa valeur dans des cas de cette nature. Le moindre symptôme indiquant un trouble de l'hémo-dynamique fœtale d'origine anoxique constitue évidemment un argument pour une éventuelle interruption de la grossesse par déclenchement de l'accouchement ou césarienne selon les circonstances ; mais avant de prendre cette décision si lourde et si difficile, il y a d'abord lieu de recourir à l'oxygénothérapie. Dans ces cas, le risque d'anoxie fœtale doit être considéré comme permanent et particulièrement important ; nous recommandons alors les inhalations de vingt minutes à une demi-heure par heure : pour ces inhalations prolongées, il est préférable d'utiliser l'appareil de NOTTER avec rafraîchisseur et humidificateur.

B) L'OXYGENOTHERAPIE AU COURS DU TRAVAIL (PÉRIODE DE DILATATION)

1^a LES ACCOUCHEMENTS NORMAUX ET SANS ARTIFICES

L'oxygénothérapie de routine constitue un complément utile et pourrait-on dire nécessaire de la technique des accouchements normaux : si l'on admet en effet que les méthodes d'accouchement dites : « accouchement naturel », « accouchement psycho-prophylactique », conduisent à une amélioration des conditions de développement du travail normal en plaçant les patientes dans une atmosphère subjec-

tive et dans un état physiologique les plus favorables et en augmentant par ailleurs les chances de voir ces accouchements se dérouler et aboutir à leur conclusion sans qu'il ait été fait usage d'artifices médicamenteux ou instrumentaux, l'oxygénothérapie représente un élément positif important ; du point de vue strictement physiologique, les variations de concentration oxygénée du sang maternel dans l'« uterine flow » se placent dans une limite très restreinte au cours des alternatives de contraction et de relâchement de l'organe (BROWKER, TENISSON, SNEIDER et IAN DONALD). Elles suffisent à assurer au fœtus l'apport de ses besoins oxygénés et à éviter la survenue trop précoce de l'hypoxie physiologique de la période terminale de l'expulsion : un surcroît d'amenée d'oxygène à l'organisme maternel contribue à renforcer cet équilibre oxygéné du fœtus pendant le travail, sans exposer la mère aux inconvénients d'une oxygénothérapie excessive. Certes, il est des cas bien connus d'intolérance à l'oxygène : certaines patientes éprouvent dès le début de l'administration du gaz, des phénomènes d'irritation laryngo-trachéale extrêmement pénibles comme si l'oxygène agissait chez elles de façon analogue à un gaz irritant ou caustique : dans de tels cas, il ne faut pas insister en impliquant un défaut de discipline ou de calme de la femme ; ceci ressort certainement d'une idiosyncrasie particulière à la patiente. Quant au risque qu'une oxygénothérapie maternelle détermine, chez la patiente en travail, un trouble de sa mécanique respiratoire propre, il ne peut en être question puisque dans ces cas l'administration oxygénée n'est pas continue ni exclusive, elle se fait toujours par le moyen d'appareils apportant un surcroît d'oxygène mais non de l'oxygène pur, dans les voies respiratoires supérieures.

Cette objection constitue pour nous un argument contre la substitution à l'oxygène du carbogène dans l'accouchement normal : c'est ce que certains auteurs avaient proposé (SULLIVAN, GUÉDET) en vue de donner un surcroît de stimulant à la ventilation au cours de l'accouchement ; NOTTER a établi avec précision qu'il n'était pas besoin de ce stimulant artificiel, du moins dans les cas normaux et au cours d'accouchements se développant de façon physiologique sans qu'il ait été fait usage d'artifices médicamenteux, sédatifs ou ocytociques. L'oxygénothérapie au cours du travail a un haut intérêt de caractère subjectif : elle fixe l'attention et l'intérêt des patientes sur l'importance qu'elles doivent attacher à bien respirer au cours du travail en vue d'une utilisation aussi efficace que possible de la fonction respiratoire et de l'effort pour la période terminale d'expulsion : il s'agit bien là, selon l'heureuse expression du Professeur PIGEAUD, « d'un support psychologique ». Il faut ajouter que c'est dans le même esprit que les auteurs lyonnais, PIGEAUD et NOTTER, recommandent que

pendant la grossesse il soit procédé chez les femmes normales à une espèce d'éducation de la respiration par le procédé de la spirométrie : les bénéfices du débit respiratoire et de la ventilation pulmonaire apportés par les exercices de spirométrie sont probablement peu démonstratifs si on les considère du strict point de vue physiologique, mais cette méthode apporte certainement aux patientes une confirmation de l'intérêt qu'il y a pour elles à apprendre à respirer correctement et à utiliser leur respiration, de même qu'elle les familiarise avec le port d'un appareil de respiration artificielle (cloche de NOTTER ou masque) qui aura son intérêt surtout au moment de la période d'expulsion et qui peut-être contribuera à réaliser une anesthésie devenue nécessaire par les circonstances de l'accouchement dans une atmosphère de calme et d'acceptation de la part de la patiente. Notre habitude consiste à montrer d'abord aux patientes, en travail l'appareil d'oxygénothérapie en leur en indiquant dès le début des contractions douloureuses le maniement et la façon de le placer ou de l'enlever : s'étant ainsi familiarisées avec l'appareillage, il leur est recommandé de commencer à l'utiliser lorsque les contractions deviennent plus fréquentes et plus intenses, c'est-à-dire au cours d'une dilatation déjà nettement commencée. Il leur est surtout indiqué que l'oxygénation doit être réservée aux périodes de relâchement utérin et l'occupation concrète qui en résulte pour la patiente en travail constitue un élément psychologique positif non négligeable.

2° LES DÉCLENCHEMENTS D'ACCOUCHEMENT PAR VOIE BASSE

Il est actuellement bien rare de voir poser une indication de déclenchement d'accouchement par voie basse uniquement pour des raisons de proportionnalité fœto-placentaire : bien exceptionnels sont les accoucheurs qui traitent de la sorte les dystocies et angusties pelviennes. On doit reconnaître pourtant que l'indication de cette méthode existe de façon authentique dans les cas de gros fœtus, spécialement chez les multipares dont les accouchements précédents ont démontré l'augmentation progressive et préoccupante de poids et de volume des enfants ; mais dans ces circonstances, la bonne règle consiste à rechercher si l'excès de volume fœtal est strictement physiologique et d'ordre génétique et familial ou si au contraire il n'est pas lié à un état anormal d'ordre métabolique (diabète de toutes variétés) ou pathologique (grossesse post-mature) ; dans ces cas, la qualité du fœtus doit être considérée et au premier chef sa capacité de se voir assurer une oxygénation suffisante au cours du travail. Ce même problème importe plus encore lorsque l'indication d'un déclenchement du travail est tirée d'une condition pathologique connue et précise, en dehors de la post-maturité à laquelle il a été fait allusion ci-dessus

à propos des gros enfants, et qui constitue une indication légitime du déclenchement, même lorsque le volume de l'enfant n'est pas excessif. Il faut évidemment songer aussi à ceux qui sont réalisés au cas d'iso-immunisation par sensibilisation anti-Rhésus. Dans toutes ces circonstances, l'accoucheur a affaire à des enfants fragilisés par le processus même qui conduit à la décision du déclenchement ; or, toutes les méthodes de déclenchement artificiel, quelles qu'elles soient, médicalementes, instrumentales (ballon, sonde de Krause), rupture des membranes, etc., apportent, de façon inégale mais constante, un risque de provoquer une certaine anarchie dans le développement des contractions utérines et de ce fait d'exagérer dans des proportions notables et même dangereuses, le risque d'anoxie fœtale *in utero*. C'est la raison pour laquelle nous ne concevons les déclenchements artificiels de l'accouchement que sous la protection d'une oxygénation systématique et instituée dès le début même de la mise en œuvre des moyens de déclenchement. Pour notre part, à l'Hôpital Saint-Antoine, nous rejetons de façon systématique tous les moyens qui risquent d'entraîner plus ou moins rapidement et parfois immédiatement des troubles par excès de la fonction contractile de l'utérus : c'est ainsi que nous rejetons la plupart des ocytociques majeurs pour ne conserver que l'emploi de la spartéine et que nous considérons avec grande réserve, l'usage des ocytociques majeurs, soit de type synthétique (méthylergobasine), soit naturel (pitocine, même purifiée), nous considérons l'emploi de cette dernière comme dangereuse pour le fœtus, même lorsque la pitocine est utilisée sous forme de perfusion. Cette conception nous conduit à user des moyens mineurs : décollement digital du pôle inférieur de l'œuf, doses réduites de spartéine avec maximum de 40 cc par vingt-quatre heures et rupture artificielle des membranes lorsque les conditions obstétricales locales sont favorables ; au surplus, nous ne nous obstinons jamais dans le déclenchement du travail si une première tentative médicamenteuse a abouti à un échec ; nous plaçons la patiente au repos pendant vingt-quatre heures et acceptons de recommencer la tentative une deuxième fois, mais surtout dans ces circonstances, nous rejetons plus encore l'emploi de la pitocine et des ballons.

Même lorsqu'ils sont pratiqués par ces moyens à minima, les déclenchements du travail sont générateurs d'anoxie accidentelle beaucoup plus que ne le seraient les accouchements spontanés et physiologiques, c'est dire que nous recommandons l'emploi systématique de l'oxygénothérapie dès le début des manœuvres et pendant tout le développement de l'accouchement qui s'ensuit au cas de résultat favorable.

3° LES ACCOUCHEMENTS ACCÉLÉRÉS

La technique des accouchements accélérés par perfusion d'ocytociques constitue pour nous une indication impérative de l'oxygénothérapie : celle-ci fait partie du protocole mis en pratique de ce procédé si largement entré dans la pratique de l'obstétrique courante et peut-être, nous le redoutons, d'une façon excessive et non toujours légitime. L'administration d'oxygène constitue pour nous un impératif dans la technique même de la perfusion, comme on peut s'en rendre compte à la lecture du protocole ci-dessous qui est placé à la Maternité de l'Hôpital Saint-Antoine dans chacune des salles de travail sous les yeux des internes et sages-femmes appelés éventuellement à utiliser ce procédé :

PERFUSIONS D'OCYTOCIQUES PENDANT LE TRAVAIL

DECLenchement

- Réservé aux multipares :
 - non dysgravidiques;
 - à terme;
 - à col « mûr ».

PENDANT LE TRAVAIL

● PENDANT LA DILATATION :

- Tête engagée à dilatation stationnaire depuis :
 - trois heures au minimum chez les I pares;
 - une heure au minimum chez les X pares.
 - Œdèmes du col
 - Epreuves du travail
- } après radiopelvimétrie

● DILATATION COMPLÈTE :

- Après dix minutes d'efforts expulsifs : retard de descente, de rotation, de dégagement.

REGLES TECHNIQUES

- Présence permanente de l'Interne du début à la fin de la perfusion.
- Concentration maxima de la solution : 1 unité pour 100 cm³ de sérum glucosé à 5 %.

- Débit moyen : 30 gouttes/minute.
- Rupture artificielle des membranes cinq minutes après le début de la perfusion.
- *Oxygénation maternelle permanente.*
- Contrôle régulier de la progression, dilatation, descente, toutes les quinze minutes; des bruits du cœur toutes les deux contractions; de la tension artérielle, toutes les dix minutes.
- Durée maxima de la perfusion :
 - trois heures pour les perfusions de dilatation;
 - une heure pour les épreuves du travail.

ARRET DE LA PERFUSION

- PENDANT LE TRAVAIL :

- Indiquée par l'Interne ou l'Assistant pour : une reprise éventuelle sur indication de l'Assistant). Une extraction opératoire (forceps, césarienne).

- APRÈS L'ACCOUCHEMENT :

- Faire la délivrance immédiatement après l'expulsion.
- Maintenir la perfusion (hémostatique avec accélération du débit) pendant dix minutes.

4° LES ÉPREUVES DU TRAVAIL

Il n'est pas besoin d'insister ni de développer les raisons pour lesquelles l'oxygénothérapie constitue un facteur de protection du fœtus au cours de l'épreuve du travail. C'est spécialement le cas lorsque l'épreuve du travail est faite sous perfusion. Les épreuves du travail sont faites chez des patientes autant que possible soumises préalablement à l'exploration radiopelvimétrique de leur bassin ; c'est cette condition que nous apportons à l'usage des perfusions au cours des épreuves du travail. Cette pratique permet non seulement de réserver les perfusions aux cas de bassins limites dont les dimensions ont été considérés comme telles, que l'accouchement n'est pas théoriquement impossible, et par ailleurs elle apporte à l'obstétricien une notion précise lui permettant d'engager l'épreuve du travail et de la poursuivre, soit longuement au cas où les notions radiopelvimétriques sont favorables ou de façon au contraire courte lorsque les résultats semblent indiquer que l'état anatomique du bassin est à tous égards peu favorable au succès de l'épreuve du travail. De même que la pratique de la radiopelvimétrie n'a pas augmenté le nombre absolu et relatif des césariennes, l'oxygénothérapie systématique des patientes

en épreuve du travail a contribué, nous semble-t-il, à la bonne qualité des résultats infantiles, qu'il s'agisse de fœtus dont l'expulsion a été spontanée (49 %), assurée par forceps (17 %), ou a abouti à une opération césarienne (34 %).

C) L'OXYGENOTHERAPIE AU COURS DE L'EXPULSION OU DE L'EXTRACTION DU FŒTUS

Nous recommandons l'administration d'oxygène entre chaque contraction utérine de la période expulsive et entre chaque effort expulsif volontaire de la patiente. Exceptionnellement, l'oxygénothérapie à cette période est mal tolérée par des patientes qui éprouvent après quelques inhalations une sensation d'ébriété et de vertige ; si cet état paraît se constituer et se confirmer sous l'administration d'oxygène, il y a évidemment lieu de l'interrompre, mais cette circonstance reste exceptionnelle. L'oxygénothérapie de la période d'expulsion conduit à considérer l'opportunité de la section retardée du cordon.

La section immédiate pourrait se justifier par le désir légitime de l'accoucheur de donner sans tarder à l'enfant les soins de réanimation ; cette façon de faire se conçoit d'autant plus que la section du cordon, par son action sur les filets nerveux funiculaires, entraîne souvent, d'une façon spontanée, le premier mouvement respiratoire du nouveau-né.

Mais il n'est pas sûr que cette façon de procéder soit la plus favorable, et la section retardée dont les vieux classiques français s'étaient faits les champions (BOIVIN, DUBOIS), comporte des avantages récemment démontrés par les expérimentations de BARCROFT ; celui-ci a établi aussi bien chez les nouveau-nés humains que chez celui de la chèvre, que la section prématurée du cordon s'accompagne d'une spoliation sanguine chez le nouveau-né pouvant soustraire à l'enfant jusqu'à 30 % de sa masse sanguine, jusqu'à 28 % de ses globules rouges et jusqu'à 31 % de son hémoglobine et de son fer.

Dans ces conditions, si l'enfant naît dans des conditions respiratoires normales, peu importe qu'une attente de trois à cinq minutes retarde quelque peu le premier mouvement respiratoire, mais si les conditions anti-natales ont rendu celles-ci précaires, le nouveau-né a plus qu'en toute circonstance besoin de sang, de globules rouges et d'hémoglobine pour lutter contre une anoxie qu'il est essentiel de corriger. Ainsi la section retardée du cordon permet de faire récupérer au nouveau-né la masse sanguine des globules et du fer dont il a besoin ; plus encore, elle permet de continuer l'oxygénation materno-fœtale, meilleur et plus sûr moyen d'oxygéner l'enfant aussitôt après la naissance. C'est ainsi que nous avons souvent observé que des

enfants prématurés expulsés en état de cyanose, reprennent leur coloration rosée et recommencent à respirer après deux ou trois minutes d'oxygénation pratiquée avant la section du cordon.

Les arguments utilisés pour les accouchements normaux comportent plus de valeur encore lorsqu'il y a lieu d'intervenir : qu'il s'agisse d'une extraction par forceps ou d'une opération césarienne, il importe que l'anesthésie soit toujours faite sous la protection d'une oxygénation constante avec un pourcentage aussi élevé que possible ; de même, après l'extraction par forceps ou par césarienne, se pose la question de l'opportunité de la section retardée du cordon ; nous l'adoptons de façon délibérée en plaçant la patiente endormie sous oxygénation exclusive dès le moment où le fœtus est extrait et ceci pendant deux ou trois minutes : il est habituel de voir l'enfant tenu en position inversée et suspendu la tête en bas, rosir au cours de cette oxygénation materno-fœtale et souvent avant même que ne soit déclenchée la première inspiration spontanée. Cette pratique constitue, semble-t-il, un facteur positif et favorable pour le fœtus en corrigeant les éléments d'anoxie et de choc contemporains et inséparables de l'acte opératoire d'extraction. Quant à l'argument selon lequel l'oxygénation trop précoce retarde le moment du déclenchement physiologique de la première respiration, il semble en effet qu'il soit vrai ; mais le déclenchement ultérieur spontané après section du cordon, nous semble se produire dans des conditions plus rapides et plus favorables si l'enfant a été soumis à cette oxygénation materno-fœtale immédiatement post-natale que lorsqu'un surcroît d'oxygène n'a pas été apporté de cette façon facile à l'enfant nouveau-né.

CONCLUSIONS GENERALES

Cette étude comporte trois parties :

I. — Une partie expérimentale relative à l'action des diverses substances endogènes et alcaloïdiques sur le muscle utérin des diverses espèces animales et sur l'utérus de femme.

Nous avons établi les modalités d'action de la pitocine, histamine, chlorure de potassium, méthylergobasine, spartéine, adrénaline sur l'utérus de cobaye, lapine, rate, en fonction de la phase du cycle œstrale et durant la gravidité.

D'une manière générale, le muscle utérin de l'animal non gravide montre une sensibilité maximale durant la période pré-œstrale et une atténuation souvent considérable de la sensibilité en période d'œstrus. Le muscle utérin prélevé chez l'animal gravide, voit sa sensibilité aux substances ocytotiques s'accroître au fur et à mesure de la progression de la grossesse. Quant à l'utérus de la femme, les modalités de sa réponse à l'égard des substances pharmacologiques se rapprochent le plus de l'utérus de lapine. L'utérus de femme est peu sensible à l'histamine mais répond par une contraction intense à de très faibles doses d'adrénaline.

II. — La deuxième partie de cette étude concerne l'action de l'anhydride carbonique sur la réponse du muscle utérin à l'action de la pitocine, histamine, chlorure de potassium, méthylergobasine, spartéine, adrénaline.

Nous avons pu démontrer que l'anhydride carbonique inhibe, voire supprime l'action de l'histamine et de la pitocine sur le muscle utérin chez toutes les espèces animales étudiées. L'action des autres substances utéro-stimulatrices est beaucoup moins affectée par l'anhydride carbonique ou pas modifiée.

L'effet inhibiteur de l'anhydride carbonique à l'égard de l'histamine et de la pitocine est qualitativement électif. L'action inhibitrice de l'anhydride carbonique à l'égard de la pitocine et de l'histamine est entièrement réversible.

L'action inhibitrice de l'anhydride carbonique n'est pas liée aux modifications du pH qu'il provoque. En effet, à des pH identiques, obtenus avec d'autres tampons, l'inhibition de l'histamine et de la pitocine n'est pas observée.

L'action inhibitrice de l'anhydride carbonique n'est pas due à l'anoxie.

L'action inhibitrice de l'anhydride carbonique à l'égard de l'histamine est un phénomène physiologique général et a été observée avec d'autres organes à muscles lisses.

III. — Dans la troisième partie, nous nous efforçons de présenter des considérations cliniques basées sur les effets physiologiques particuliers de l'anhydride carbonique. Il y a lieu d'être très réservé à cet égard : notre étude se place sur le plan fondamental des effets pharmaco-dynamiques sur du muscle isolé et ne peut évidemment pas constituer une base d'appréciation sur des actions exercées à l'égard d'un organisme vivant, en particulier chez la femme enceinte à terme et en travail. Toutefois, les effets observés paraissent concorder avec les études empiriques faites par certains auteurs sur les variations des contractions utérines sous l'effet de l'oxygénothérapie per-natale. Cette corrélation apparente nous a permis d'ajouter à notre travail expérimental le rappel des principes observés à la Maternité de l'Hôpital Saint-Antoine dans la pratique de l'oxygénothérapie au cours de l'accouchement.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
VARANGOT

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1. ALVAREZ (H.Y.), CALDERO-BARCIA (R.). — Contractility of the human uterus recorded by new methods. (*Surg. Gyn. and Obst.*, 1950, 91, 1.)
Studies on the contractility of the pregnant uterus. (*Proc. 1st World Congr. Fert. and Steril.*, May 25-31, 1953.)
Fisiopatologica de la contraction uterina et sus aplicaciones a la clinica obstetrica. (20 *Cong. Lat. Am. Obst. et Gyn. Sao-Paulo, Maternidade Infancia*, 1959, 13, 11.)
Uterine contractility in obstetrics. (*II World Cong. Montreal*, June 22-28, 1958.)
2. BASCH (U. Hofmann). — Untersuchungen über die Innervation des Uterus. (*Wt. Med. Jahrb.*, 1877, 565.)
3. BICKERS (W.), WOODS (M.), RICHMOND (M.S.). — *Am. J. of Obstetrics and Gyn.*, 1949, 58, 1099.)
4. BIGLER. — Über eine neue Methode dynamischer Prüfung von Wehen-mitteln. (*Zt. f.*, 1918, 80.)
Energometrische Untersuchungen an schwangeren, Kreissenden und Wöchnerinnen. (*Zt. f. Geb.*, 1915, 77.)
5. BODE (O.). — Das Electrohysterogram. (*Arch. für Gyn.*, 1931, 146, 123.)
6. CALLIBURGES. — Recherches expérimentales. (*Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 1857, 45.)
7. CANON (R.), GUILHEM (P.) et MAYER (M.). — L'anoxie fœtale. (*Bulletin de la Féd. de Gyn. et Obst.*, 1952, 4, 1 bis, 145-242.)
8. CORABŒUF (E.). — *C.R. Biol. Paris*, 1951, 145, 544; — *J. Physiol. Paris*, 46, 745.
9. CRODEL. — Uterusarbeitsmenung über Tokergometrie. (*Zeit. für Geb. und Gynak.*, 1930, 97, 28, 138.)
10. DILL (L.V.) and MAIDEN (R.M.). — Electrical potentials of the human uterus in labor. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1946, 52, 735.)
11. DUNCAN (J.M.). — Researcher in obstetrics. (N.Y., Wood and Co, 1868.)
12. EAD (H.W.). — *J. Physiol. (Lond.)*, 1951, 113, 16 p.

13. FABRE. — De l'hystérogaphie externe. (*C.R. du Cong. Int. de Méd. de Londres*, 1913, 59.)
Etude de la contraction utérine. (*Arch. Mens. de Gyn. et d'Obst.*, 1913.)
14. FALK (J.J.). — Beiträge zur Lehre von der Innervation des Uterus und der Vagina. (*Zt f. Geb.*, 1913, 74.)
15. FRANZ (K.). — Studien zur Physiologie des Uterus. (*Zt. f. Geb.*, 1904, 53.)
16. FREY. — *Zentralb. für Gynak.*, 1933, 57, 545.
17. GARAN (R.S.). — *Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 1938, 188-247.
18. GUGGISBERG. — Biologie und Pathologie des Weibes, 1925, VI, 2, 1059-1132.
19. GUNN (J.A.) and RUSSEL (C.S.). — The action of adrenaline on the excised human uterus. (*J. Obst. Gyn. Brit. Empire*, 1946, 53, 205-211.)
20. HALPERN (B.N.). — *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1956, 150, 505 et 897.
HALPERN (B.N.), MAYER (M.) et BUGNARD (C.). — *C.R. Biol. Paris*, 1956, 150, 2060.
21. HAZARD (R.). — Précis de thérapeutique et de pharmacologie. (Paris, Masson, 9^e édit., 1950.)
22. JAKUB. — Über die Rhytmischen Bewegungen des Kaninchenuterus. (*A.F. Anat. u. Phys. Abst. f. Phys.*, 1884, S 170.)
23. JOULIN. — Sur l'emploi de la force en obstétrique. (*Archives Gén. de Méd.*, 1867, 119, 149.)
24. DAISER (I.H.). — The effect of epinephrine and norepinephrine on the contractions of the human uterus in labor. (*Surg. Gyn. and Obst.*, 1950, 90, 649.)
25. KAPELLER-ADLER (R.). — *Biochem. J.*, 1949, 44, 70 ; 1951, 48, 99.
26. KEHRER. — Über die Zusammenziehung der Weiblichen Genitalien. (*Hab. Schrift*, Giessen, 1863.)
Experimentelle Untersuchungen über Nervöse reflexe von verschiedenen Organen und peripheren Nerven auf den Uterus. (*A.F. Gyn.*, 1910 XC, 90.)
Physiologische und pharmakologische Untersuchungen and den überlebenden und Lebenden Genitalien. (*A.F. Gyn.*, 1907, LXXXI, 50, 81.)
27. KIESE (M.). — *Biochem. Z.*, 1940, 305, 22.
28. KREIS. — Etude hystérogaphique de l'utérus gravide. (*Bull. Soc. Obst. Gyn. Paris*, 1933, 1.)
29. KURDINOWSKY. — Der Geburt salkt am isolierten Uterus Beobachtet u.s.w. (*A. f. Gyn.*, 1904, 73-76.)
Physiologische und pharmakologische Experimente an der isolierten Gebärmutter. (*Inaug. Diss. St-Petersbourg*, 1904.)

30. LORAND (S.). — Über einen neuen Wehenzeichnenden apparat (tokograph.).
(*Zentralbl. für Gynäk.*, 1933, 57, 544.)
31. LORENTE DE NO (R.). — *Stud. Rockefeller Inst. Med. Res.*, 1947, 131-132.
32. LOVATT (Evans C.) and UNDERHILL (S.W.F.). — *J. Physiol.*, London, 1923, 58, 1.
33. LUDWIG. — Über die Wirkung von Methylentetrahydropapaverin Chlorhydrat auf den über Lebenden Uterus. (*Gyn. Rundschau N.R.*, 9-10.)
34. MAGNUS (R.). — Versuche am über Lebenden Dünndarm von Säugetieren.
(*Pflügers*, 1, 102.)
Wirkungsweise und Angriffspunkte Einiger Gifte am Katzen darm.
(*Pflügers A.*, 108.)
35. MAHON. — L'utérus parturien; rachianesthésie. (*Thèse*, Bordeaux, 1930.)
Le tonus utérin et ses variations. (*Gyn., Obst.*, 1932, 1.)
36. MAYER (A.). — *Monatsch. für Geb.*, 1937, 104, 258.
37. MAYER (M.), HALPERN (B.N.), NOGUEIRA (I.). — Etude pharmacodynamique de certaines substances utéro-sédatives et utéro-contracturantes. (*Bull. de la Féd. des Soc. de Gyn. et Obst.*, 1955, 7, 5 bis, 591-604.)
38. MONNIER (A.M.). — *Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol.*, 1952, 17, 69.
39. MURPHY (D.P.). — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1941, 41, 279; 1942, 44, 117, 694; 1943, 46, 408; 1944, 47, 521; 1945, 49, 185.
Surg. Gyn. Obst., 1941, 73, 418; 1943, 76, 60; 1943, 76, 446; 1943, 77, 101; 1943, 77, 433.
40. NOGUEIRA (I.). — *Thèse Inaugurale*, Coimbra, 1957.
41. NOTTER (A.). — Action favorable de l'oxygénothérapie continue à 60 % de concentration sur la phase expulsive de l'accouchement. (*Presse Médicale*, 1954, 37, 786.)
Intérêt de la spirométrie dans la psycho-physiothérapie préparatoire à l'accouchement. (*Presse Médicale*, 1955, 5, 85.)
Action de l'oxygénothérapie continue à 60 % durant la dernière phase du travail. (*Soc. Gyn. Obst. Lyon*, 7 février 1955.)
Etude des taux de concentration d'oxygène dans les salles d'accouchement par rapport aux conditions respiratoires de la parturiente. (*Bull. de la Féd. Soc. Gyn. et Obst.*, 1956, 2, 199.)
Ventilation pulmonaire et oxygénothérapie au cours du travail de l'accouchement. (*Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst.*, 1956, 3, 282.)
Action de l'oxygénothérapie à concentration élevée sur le muscle utérin en travail. (*Gyn. Obst.*, 1957, 2, 170-181.)
42. PATON (W.D.M.). — *Abstr. XX Int. Physiol. Congr. Bruxelles*, 1956, 708.

43. POLAILLON. — Recherches sur la physiologie de l'utérus gravide. (*Arch. de Physiol.*, Paris, 1880, 1.)
 44. POULLET. — Tocographe. (*Bull. Soc. Chir.*, 1879.)
 45. REYNOLDS (S.R.M.), HEARD (O.O.) and BRUNS (P.). — *Science*, 1947, 106, 427-428.
REYNOLDS (S.R.M.), HEARD (O.O.), BRUNS (P.) and HELLMAN (L.M.). — *Bull. John Hopkins Hospital*, 1948.
REYNOLDS (S.R.M.), HELLMAN (L.M.) and BRUNS (P.). — *Obst. Gyn. Survey*, 1948, 3, 5.
REYNOLDS (S.R.M.). — Physiology of the uterus. (New York, Hoeber éd., 1949.)
 46. ROHRIG. — Experimentelle Untersuchungen über die Physiologie der Uterus Bewegungen. (*Virchows A.*, 76.)
 47. RUBSAMEN et BURAKOFF. — Experimentelle Untersuchungen über die Elektrische Reizbarkeit der Uterusmuskulatur. (*Zt. f. Geb.*, 1912, 70.)
 48. RUBSAMEN et DANZIGER. — Experimentelle Untersuchungen über die Elektrische Reizbarkeit der Uterusmuskulatur. (*Zt. f. Geb.*, 1911, 69.)
 49. SANTON, SIMONNET et BROUHA. — Endocrinologie. (Paris, Masson, 1952.)
 50. SCHATZ. — Beiträge zur physiologischen Geburtswissenschaft. (*Arch. für Gyn.*, 1872, 3, 58 ; 4, 35 ; 193, 418 ; 5, 209.)
 51. SCHOEFFER. — Recherches expérimentales sur les contractions utérines physiologiques et pathologiques. (*Zentralbl. für Gynäk.*, 1896, 85 à 115.)
 52. STEER and HERSCH. — *Amer. J. Obst. Gyn.*, 1950, 59, 25.
 53. TRENDLENBURG. — Eine neue Methode zur Registrierung der Darmtätigkeit. (*Zt. f. Biol.*, 1913, 61.)
 54. VIGNES (M.), LANDRIEU (R.), LEROUGE (J.). — Présentation d'un utéro-tensiomètre. (*Bull. Soc. Obst. Paris*, 1939, 396.)
 55. WESTERMACK. — Wehentätigkeit der Menschl. Uterus. (*Skandinavisches Arch. für Physiol.*, 1893, 4, 332.)
 56. WOLF. — *Zentralbl. für Gynäk.*, 1940, 64, 311.
 57. WOODBURY (R.A.). — Influence of epinephrine upon the human gravid uterus. (*Am. J. Obst. and Gyn.*, 1944, 48, 706.)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	17
DIVISION DU TRAVAIL	21
Chapitre I. — TRAVAUX ANTÉRIEURS	22
I. — Rappel des méthodes d'appréciation et d'enregistrement des contractions utérines en pratique expérimentale et clinique	22
— <i>Les tentatives d'enregistrement et de mesure des contractions utérines en clinique humaine</i>	22
— <i>L'étude de la contraction utérine chez l'animal vivant ou sur le muscle isolé</i>	26
II. — Les résultats des stimulations artificielles de la musculature lisse de l'utérus	28
Chapitre II. — TRAVAUX PERSONNELS	34
I. — Etude expérimentale de l'action stimulatrice de diverses substances sur le muscle utérin de diverses espèces animales et sur l'utérus de femme	34
— <i>Techniques expérimentales</i>	34
— <i>Résultats</i>	36
— <i>Discussion des résultats</i>	58
II. — Etude des effets de la concentration en anhydride carbonique sur la réactivité du muscle utérin à l'égard des substances utéro-stimulatrices	62
— <i>Techniques expérimentales</i>	63
— <i>Résultats</i>	63
— <i>Discussion des résultats</i>	73
Chapitre III. — HYPOTHÈSE SUR LE MÉCANISME D'ACTION DE L'ANHYDRIDE CARBONIQUE SUR LA CONTRACTILITÉ DE LA MUSCULATURE LISSE	76
— <i>L'anoxie</i>	76
— <i>Rôle du pH</i>	77
Chapitre IV. — CONSIDÉRATIONS CLINIQUES ET PRATIQUES A LA LUMIÈRE DES FAITS EXPÉRIMENTAUX	83
— <i>Besoins en oxygène au cours du travail</i>	84
— <i>Principes de l'oxygénation materno-fœtale au cours de la grossesse, du travail et de la délivrance</i>	88
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	101
BIBLIOGRAPHIE	103

